

Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC.
Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de media página.

10 - Efectos Experimentales del Losartán sobre la Arquitectura de la Pared Vascular

Habashi J, Judge D, Holm T y colaboradores

Science 312(5770):117-121, Abr 2006

El síndrome de Marfán (SM) es causado por mutaciones en el gen *Fbn-1* que codifica la fibrilina-1, un componente de la matriz extracelular del cual depende, en parte, la estructura del tejido conectivo y que además posee una función reguladora de la citoquina TGF-beta. Los ratones homocigotas para *Fbn-1* tienen una alteración en la formación de los tabiques alveolares y aumento en la señalización de TGF-beta que puede prevenirse con la administración de anticuerpos anti-TGF-beta (NAbeta) durante el periodo perinatal. Estos mismos anticuerpos previenen la formación de mixomas auriculares en ratones con otro tipo de mutaciones del *Fbn-1*. A fin de determinar el papel del TGF-beta en la aparición de aneurismas de aorta (AA) en el SM, los autores evaluaron ratones heterocigotas para un alelo *Fbn-1* que codifica la cisteína-glicina en la molécula de fibrilina-1 similar al factor de crecimiento epidérmico que por lo general causa SM.

La raíz aórtica en ratones mutantes es más ancha; a la séptima semana de vida es de 1.82 ± 0.14 mm comparada con 1.59 ± 0.11 mm en ratones sanos ($p < 0.05$), diferencia que se incrementa con la edad. A las 14 semanas se observa un engrosamiento de la capa media con fragmentación y desacople de las fibras elásticas. En estos ratones mutantes, y también en seres humanos portadores de SM, se observa aumento del depósito de colágeno en la pared aórtica, producido por la estimulación sostenida del TGF-beta.

Para investigar el papel de este factor sobre las modificaciones de la raíz aórtica se administró por vía intraperitoneal TGF-beta NAbeta (1 mg/kg o 10 mg/kg) o placebo (10 mg/kg de inmunoglobulina glucosilada de conejo) a ratones mutantes a partir de la séptima semana de vida, cada 2 semanas y durante 8 semanas consecutivas. El tratamiento activo, a diferencia del placebo, redujo la fragmentación de las fibras elásticas y el estímulo de TGF-beta sobre la túnica media de la aorta.

Por ecocardiograma se demostró que el diámetro de la raíz aórtica en el período basal fue menor en los ratones sin mutaciones (1.57 ± 0.05 mm) que en los tres grupos de ratones mutantes que recibieron tratamiento activo y placebo (placebo: 1.75 ± 0.15 ; TGF-beta NAbeta 10 mg/kg: 1.80 ± 0.11 mm; NAbeta 1 mg/kg: 1.86 ± 0.15 ; $p < 0.0001$). No se observaron cambios ecocardiográficos en las dimensiones de la raíz aórtica en los ratones mutantes y sin mutaciones que recibieron TGF-beta NAbeta ($p = 0.11$); en cambio, los ratones mutantes tratados con placebo presentaron un aumento significativo respecto de los no mutantes ($p < 0.0001$) o los mutantes tratados con fármaco activo ($p < 0.03$). A las 8 semanas de seguimiento, el grosor de la raíz aórtica fue similar en los ratones mutantes tratados activamente en comparación con los no mutantes ($p = 0.91$) y menor que en los que recibieron placebo ($p < 0.01$).

De igual manera, la pared arterial de los ratones mutantes mostró alteraciones en su arquitectura que no se observaron en ratones sanos ($p < 0.0001$) pero mejoró en aquellos tratados con TGF-beta NAbeta ($p < 0.001$), que confirmó el papel de la estimulación persistente mediada por citoquinas sobre la formación aneurismática en el SM y el beneficio provocado por su antagonismo.

El losartán es un antagonista de los receptores AT1 de la angiotensina II (ATII), que antagoniza los efectos del TGF en

modelos de insuficiencia renal crónica y miocardiopatía. En el mismo modelo de ratones mutantes para *Fbn-1* se comparó el efecto del losartán y el propranolol sobre la velocidad de crecimiento de la raíz aórtica. Estos fármacos se administraron en dosis que se titularon hasta lograr un efecto hemodinámico semejante para ambos (15% a 20% de reducción de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca).

Ratones mutantes hembras, desde las 2 semanas de gestación hasta el destete de las crías, recibieron propranolol, losartán o placebo. Se observó fragmentación de las fibras elásticas en los ratones tratados con placebo o el betabloqueante pero no en aquellos que recibieron el antagonista de los receptores ATII. Los ratones mutantes tratados con losartán también presentaron un grosor de la raíz aórtica similar a la de los ratones no mutantes ($p = 0.24$) pero menor que la de los ratones mutantes tratados con placebo ($p < 0.0001$); en tanto que el grosor de la aorta de los mutantes que recibieron propranolol fue idéntico al de los tratados con placebo ($p = 0.19$). La estructura aórtica se normalizó en el grupo tratado con losartán en comparación con el grupo placebo ($p < 0.0001$) pero no se modificó con el tratamiento betabloqueante ($p = 0.16$).

Los autores investigaron los efectos del inicio del tratamiento en la etapa posnatal, cuando ya se había desarrollado el AA. Para ello, los ratones mutantes recibieron losartán (0.6 g/l de agua de beber), placebo o propranolol (0.5 g/l de agua de beber) desde la séptima semana de vida. El diámetro de la aorta antes del tratamiento fue mayor en los ratones mutantes que en los no mutantes ($p < 0.002$). Así, se obtuvieron tres mediciones de la raíz aórtica durante los 6 meses siguientes y los ratones fueron sacrificados al octavo mes. El losartán evitó la fragmentación de las fibras elásticas y los efectos del TGF-beta sobre la túnica media, efecto no observado en los animales tratados con propranolol o placebo.

El diámetro de la raíz aórtica al final del tratamiento fue similar en el grupo que recibió losartán que en los ratones no mutantes ($p = 0.32$); en tanto que el propranolol no tuvo efecto demostrable sobre el grosor de la pared o la arquitectura de las fibras elásticas. Estos resultados permitieron concluir que el bloqueo AT1 posibilita la plena corrección de las alteraciones fenotípicas en este modelo de SM. Los autores habían demostrado resultados igualmente promisorios con el empleo de losartán en un modelo de ratones homocigotas para *Fbn-1* portadores de alteraciones en la arquitectura de los tabiques interalveolares pulmonares. El tratamiento prolongado con losartán provocó una reducción del calibre del espacio aéreo que no se observó en animales que recibieron placebo.

El mecanismo antagonista del losartán sobre la acción del TGF no ha sido claramente definido. La estimulación de los receptores AT1 aumenta la expresión de receptores para TGF-beta y de un potente activador de esta citoquina, denominado trombospodina 1. Así, se produce proliferación de células del músculo liso vascular y fibrosis de la pared del vaso. Los autores consideran que como la unión de la ATII a los receptores AT2 produce efectos opuestos al que provocan mediante su unión a los receptores AT1, el empleo de antagonistas selectivos de los receptores tipo 1 es preferible a los inhibidores de la enzima convertidora, que evitan la acción de AT2 a todo nivel.

El losartán puede desempeñar un papel beneficioso en otros síndromes que cursan con aparición de AA y en las vasculopatías en general. Este fármaco, señalan los expertos, presenta un perfil de tolerancia excelente y debería evaluarse en seres humanos portadores del SM.



11 - Alta Prevalencia de Accidente Cerebrovascular en Pacientes con Síndrome Metabólico

Najarian R, Sullivan L, Kannel W, Wolf P y colaboradores

Archives of Internal Medicine 166(1):106-111, Ene 2006

Actualmente, la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) se considera un factor de riesgo para la aparición de accidentes cerebrovasculares (ACV), pero el riesgo de presentar enfermedad ateromatosa y, en particular, enfermedad cardiovascular aterosclerótica se manifiesta antes del diagnóstico de la enfermedad. Los factores de riesgo que acompañan este estado incluyen aquellos que caracterizan el síndrome metabólico (SM), cuyo diagnóstico se centra en la presencia de tres o más de los siguientes criterios: glucemia incrementada en ayunas, aumento de la circunferencia de la cintura, hipertrigliceridemia, niveles reducidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) e hipertensión arterial (HTA).

Otros criterios de reciente aceptación forman parte de la constelación de síntomas y signos que caracterizan el síndrome y son, entre otros, incremento del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, disfunción endotelial, mayores niveles de proteína C-reactiva y tendencia protrombótica con niveles altos del factor inhibidor de la actividad del plasminógeno.

En el presente estudio se comparó la prevalencia de DBT2 y SM en una muestra de la población agrupada por sexo, y el riesgo de ACV en la población total.

Se analizó la prevalencia de DBT2 y SM en una muestra de 4 019 personas de ambos sexos que habían participado del *Framingham Offspring Study*, que involucró a individuos de 50 a 81 años. Se excluyeron aquellos menores de 50 años y quienes ya habían padecido un ACV. Se efectuó una evaluación inicial que incluyó historia cardiovascular, examen físico, determinación de glucemia en ayunas y se calculó el índice de masa corporal. Se registró la presión arterial con esfigmomanómetro y, tras 12 horas de ayuno, se midieron el colesterol total, el HDLc y los triglicéridos.

Se definió como diabético al individuo que presentara glucemia de al menos 126 mg/dl o recibiera tratamiento hipoglucemiante; en tanto que se diagnosticó SM cuando se hallaban presentes 3 o más de los siguientes criterios: glucemia entre 110 y 125 mg/dl, HTA (presión arterial $\geq 130 \geq 85$ mm Hg o en tratamiento hipotensor), incremento de los niveles de triglicéridos (≥ 150 mg/dl), niveles reducidos de HDLc (< 40 mg/dl) u obesidad abdominal (circunferencia de la cintura > 88 cm en mujeres y > 102 cm en hombres).

Se evaluó la aparición de ACV y su sospecha requirió la confirmación diagnóstica por parte de tres especialistas calificados. La influencia de DBT2, SM o ambos sobre el riesgo de ACV se determinó mediante el modelo de regresión de Cox y se calcularon parámetros tales como prevalencia, riesgo atribuible y riesgo relativo (RR).

Un total de 4 019 individuos habían participado del *Framingham Offspring Study* pero 1 791 fueron excluidos para este análisis por ser menores de 50 años, en tanto que otros 131 fueron excluidos por haber presentado anteriormente ACV o por falta de datos relacionados con factores de riesgo. Así, resultaron evaluables 2 097 participantes (1 059 hombres). Cinco por ciento del total presentó DBT2, 22% SM y 5%, ambos. Se observó un mayor porcentaje de varones portadores de DBT2 (7% vs. 3% de las mujeres), de SM (24% vs. 20%) y de ambos (6% vs. 5%).

Para el total de los participantes, la prevalencia de aumento de la circunferencia de la cintura fue de 30.8%, de hipertrigliceridemia: 31.4%, de niveles disminuidos de HDLc: 42.4%, de HTA: 67.1% y de hiperglucemia: 6.6%; en tanto que quienes no presentaban diagnóstico de DBT2 mostraron una prevalencia de HTA de 94%, descenso de los niveles de HDLc de 89%, hipertrigliceridemia 77%, aumento de la circunferencia de la cintura 69% e hiperglucemia 17%.

Durante los 14 años de seguimiento, 7.1% de los varones y 5.3% de las mujeres presentaron ACV (sólo 4 de estos eventos fueron hemorrágicos). El RR para ACV de los individuos con DBT2 y SM fue de 3.28; en tanto que el RR de los portadores de SM sólo fue de 2.10, mientras que para DBT2 sólo fue de 2.47.

Se pudo demostrar un mayor riesgo atribuible (en especial, en mujeres) para la aparición de ACV al comparar DBT2 con SM, y pareciera que el SM por sí solo sería responsable de la mayoría de los ACV de la población en comparación con la DBT2 sola (12% vs. 6% en hombres y 27% vs. 5% en mujeres).

Diversos componentes del SM que podrían considerarse determinantes de un estado prediabético se han asociado con un mayor riesgo de ACV, aunque todavía no se ha establecido un nexo entre el SM como tal, la hiperinsulinemia y el riesgo de ACV. Si la DBT2, en comparación con el SM, se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y ACV, el impacto del SM es tal que en términos cuantitativos es el responsable de muchos más episodios de ACV que la DBT.

Las conclusiones del análisis de los datos obtenidos de este estudio pueden adolecer de limitaciones y no ser extrapolables a otros grupos poblacionales, dado que el *Framingham Offspring Study* (fuente de la muestra utilizada en la presente investigación) incorporó individuos de raza blanca, y la prevalencia de SM y el riesgo de ACV presentan variaciones raciales.

De la misma manera y debido al número limitado de complicaciones –en este caso, ACV– es que no se ha podido establecer una relación entre SM y algún subtipo particular de ACV. Sin embargo, el SM se asociaría con aterotrombosis y la consiguiente aparición de infartos cerebrales.

Dado que los hallazgos avalarían que el tratamiento de los factores de riesgo reduce notablemente el riesgo de ACV, la corrección de la resistencia a la insulina, la HTA y la dislipidemia constituirían las bases donde se asientan estos esfuerzos. El empleo de tiazolidindionas podría ser beneficioso, porque mejoran la utilización de la glucosa y reducen el riesgo cardiovascular.

El control de la dislipidemia puede reducir el riesgo de macroangiopatía en pacientes con DBT y esto debería tenerse presente, puesto que hasta ahora los esfuerzos principales en este sentido se centraron en el control de la glucemia. No obstante, esta tendencia logró mejorar las complicaciones microangiopáticas, aunque no las anteriores.

Dado que la enfermedad vascular ateromatosa o el ACV es principalmente secundario a SM y no a la DBT2, según los autores, los esfuerzos de los sistemas de salud deberían centrarse en la instauración y divulgación de medidas preventivas en los pacientes con estados prediabéticos y en individuos con evidencias de SM, aun antes de la aparición de la DBT2.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06529008.htm



Información adicional en www.siicsalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

12 - Criterios Actuales para Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Metabólico

Grundy S, Cleeman J, Daniels S y colaboradores

Circulation 112(17):2735-2752, Oct 2005

El informe de la *American Heart Association* (AHA) y del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) sobre el síndrome metabólico (SM) tiene como objetivo proveer guías actualizadas para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en adultos. El SM comprende un conjunto de factores de riesgo metabólicos asociados con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) y con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Los factores de riesgo metabólicos incluyen dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial e hiperglucemia, que suelen asociarse con estados protrombóticos y proinflamatorios. La dislipidemia aterogénica comprende hipertrigliceridemia, aumento de apolipoproteína B (apoB) y de partículas pequeñas de lipoproteínas de baja densidad (LDL), junto con un bajo nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Independientemente de la causa de SM, los pacientes que lo padecen presentan mayor riesgo de ECVA.

Los factores de riesgo subyacentes incluyen obesidad abdominal, resistencia a la insulina (RI), sedentarismo, envejecimiento y desequilibrios hormonales. Si bien una dieta aterogénica –rica en grasas saturadas y colesterol– puede incrementar el riesgo de ECV en individuos con SM, esta dieta no se considera entre los factores de riesgo subyacentes. Sin embargo, los individuos con RI no obesos suelen presentar una distribución grasa anormal caracterizada por predominio en el hemicuerpo superior, como grasa visceral (intraperitoneal) o subcutánea. Esta distribución central se relaciona con una elevada liberación de ácidos grasos no esterificados por el tejido adiposo. La acumulación de lípidos a nivel muscular y hepático predispone a RI y dislipidemia. Además, el tejido adiposo de la obesidad presenta alteración en la producción de varias adipocinas que puede afectar la RI o modificar el riesgo de ECVA: aumento de la producción de citoquinas inflamatorias, inhibidor del activador del plasminógeno 1, y otras sustancias junto con la disminución de la adiponectina, una adipocina potencialmente protectora. Estos cambios han sido involucrados como causas de los factores de riesgo metabólicos. Las citoquinas proinflamatorias inducen RI tanto en el tejido adiposo como en el músculo.

Los factores genéticos influyen sobre la respuesta a diferentes factores ambientales. Por ejemplo, una variedad de polimorfismos en los genes involucrados en el metabolismo de las lipoproteínas se asocia con agravamiento de la dislipidemia en obesos. En forma similar, una predisposición genética a la secreción defectuosa de insulina combinada con RI puede elevar la glucemia.

Los factores de riesgo metabólicos son aquellos que tienen efecto directo sobre la enfermedad aterosclerótica. Respecto de la dislipidemia aterogénica, las partículas más aterogénicas dentro de las lipoproteínas ricas en triglicéridos son las lipoproteínas remanentes. Dentro de la fracción LDL, las partículas más pequeñas presentan la mayor aterogenicidad. Las lipoproteínas remanentes y las LDL pequeñas se asocian con aumento del número total de lipoproteínas con apoB circulantes. Además, los bajos niveles de HDL también son aterogénicos y otros factores de riesgo metabólicos como hipertensión, hiperglucemia, estado protrombótico y proinflamatorio. El aumento de lipoproteínas con apoB, los bajos niveles de HDLc y la hipertensión son tres factores de riesgo importantes. Cada uno confiere aumento del riesgo aun con valores marginalmente anormales.

El SM, como su nombre lo indica, es un síndrome, no una entidad bien definida, y no se ha identificado una causa única. Por tanto, puede variar entre un conjunto de factores de riesgo no relacionados y un conjunto de factores asociados mediante un mecanismo subyacente en común. Desde el

punto de vista clínico, la presencia del SM identifica un individuo con incremento del riesgo de ECVA o DBT2.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo criterios diagnósticos para el SM: presencia de uno de varios marcadores de RI más dos factores de riesgo adicionales. Aunque la RI es difícil de medir en el ámbito clínico, se aceptaron pruebas indirectas como alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) y de la glucemia en ayunas (AGA) o DBT2. Los otros factores de riesgo empleados para el diagnóstico incluyen obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia, disminución de los niveles de HDLc o microalbuminuria.

En 1999, el *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR) propuso una modificación para la definición de la OMS y empleó el término de síndrome de RI en lugar de SM. De acuerdo con estos criterios, los niveles de insulina en plasma en el cuartilo superior de la población definían RI. En el año 2001, el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III) introdujo criterios clínicos alternativos para definir el SM, que no requerían la demostración de RI *per se*. El objetivo del ATP III consistió en identificar individuos con mayor riesgo a largo plazo para ECVA para introducir modificaciones en el estilo de vida y reducir este riesgo. Para el diagnóstico se requerían 3 de 5 factores: obesidad abdominal (circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres), hipertrigliceridemia, disminución del HDLc, hipertensión arterial y aumento de glucemia en ayunas (AGA o DBT2).

En 2003, la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) modificó los criterios del ATP III para enfatizar la RI como causa principal de los factores de riesgo metabólicos, en lo que fue denominado síndrome de RI. Los criterios más importantes eran ATG, hipertrigliceridemia, disminución de HDLc, hipertensión arterial y obesidad. No se requería un número específico de factores para el diagnóstico, que quedaba a criterio del médico. En 2005, la *International Diabetes Foundation* (IDF) publicó nuevos criterios que consideraban necesaria la presencia de obesidad abdominal para el diagnóstico, junto con dos factores adicionales de la lista del ATP III.

El presente informe de AHA/NHLBI mantiene los criterios del ATP III (con modificaciones mínimas), debido a que estos criterios son fáciles de aplicar en la práctica clínica. Además, varios estudios realizados para evaluar los criterios del ATP III para el SM apoyan su estructura actual. Sin embargo, el umbral para AGA se redujo de 110 a 100 mg/dl de acuerdo con la modificación de los criterios para AGA de la *American Diabetes Association*. Los criterios diagnósticos actuales comprenden tres de los siguientes: circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres, triglicéridos ≥ 150 mg/dl, HDLc < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial sistólica ≥ 130 mm Hg o diastólica ≥ 85 mm Hg y glucemia ≥ 100 mg/dl. Los factores que predisponen a RI y SM incluyen: DBT2 en parientes de primer grado antes de los 60 años, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, proteína C-reactiva > 3 mg/l, microalbuminuria, ATG y elevación de apoB.

El objetivo principal consiste en reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica clínica. La terapia de primera línea se dirige hacia los factores de riesgo principales: colesterol asociado a LDL (LDLc) superior al objetivo terapéutico, hipertensión y DBT, y el énfasis principal se orienta a los factores de riesgo subyacentes (obesidad, sedentarismo y dieta aterogénica) mediante modificaciones en el estilo de vida. Si el riesgo absoluto es relativamente alto, puede considerarse la terapia con drogas.

En individuos con obesidad abdominal y SM la reducción de peso es prioritaria. Esto puede lograrse con la combinación de reducción de la ingesta calórica y aumento de la actividad física (30 minutos diarios o más de ejercicio aeróbico moderado continuo o intermitente). La meta consiste en lograr una reducción de peso de 7% a 10% en 6 a 12 meses. Otras opciones incluyen drogas y cirugía bariátrica. La dieta debe ser

baja en grasas saturadas, grasas trans, colesterol, sodio y azúcares simples y alta en frutas, vegetales y granos enteros. Sin embargo, si el contenido de grasa de la dieta es < 25% pueden elevarse los triglicéridos y disminuir el HDLc; las dietas muy bajas en grasa pueden exacerbar la dislipidemia aterogénica.

En pacientes con dislipidemia aterogénica y SM, el LDLc constituye el primer objetivo de tratamiento. En los pacientes con triglicéridos \geq 200 mg/dl, el colesterol no HDL constituye el segundo objetivo de tratamiento después de haber alcanzado la meta de LDLc, para lo que puede resultar útil la combinación de drogas para reducir los niveles de triglicéridos y de LDL. Las estatinas reducen tanto el LDLc como el colesterol no HDL, junto con el riesgo de eventos CV en pacientes con SM. Por su parte, los fibratos reducen el colesterol no HDL, los triglicéridos, las LDL pequeñas y aumentan el HDLc.

Con niveles de triglicéridos \geq 500 mg/dl deben indicarse drogas para prevenir la pancreatitis aguda. Algunos investigadores sugieren el empleo de los inhibidores de la convertasa como terapia de primera línea para la hipertensión en el SM, en especial en presencia de DBT2 o enfermedad renal crónica.

Por otro lado, en pacientes con AGA o ATG, la reducción de peso, el aumento de la actividad física y el empleo de metformina, tiazolidindionas y acarbosa puede reducir el riesgo de DBT2.

En pacientes con DBT2, el tratamiento de la dislipidemia e hipertensión reduce el riesgo CV. El control glucémico con hemoglobina glicosilada < 7% reduce las complicaciones vasculares.

En pacientes con SM con riesgo moderado de eventos por ECVA, la profilaxis con aspirina constituye una opción terapéutica interesante para reducir los eventos vasculares.

La medición de los niveles de proteína C-reactiva es la forma más simple de identificar un estado proinflamatorio; los niveles > 3 mg/dl indican la necesidad de modificaciones del estilo de vida, en particular, reducción del peso.

Las modificaciones en el estilo de vida constituyen la terapia inicial recomendada para el tratamiento del SM y, en caso de que esto resulte insuficiente, pueden indicarse drogas para los factores de riesgo individuales.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat048/06426006.htm

13 - Las Alteraciones Electrocardiográficas Predicen Insuficiencia Cardíaca y Mortalidad en la Posmenopausia

Rautaharju P, Kooperberg C, Larson J, LaCroix A

Circulation 113(4):481-489, Ene 2006

No hay información suficiente referida al valor de las alteraciones en el electrocardiograma (ECG) para la predicción de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) futura, fundamentalmente en mujeres sin antecedentes o manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica o hipertensiva, ambas precursoras sustanciales de ICC. El objetivo específico de esta investigación fue evaluar el riesgo de ICC y todas las causas de mortalidad asociada con alteraciones en la repolarización ventricular sumado al valor predictivo esperado de las alteraciones de la despolarización ventricular (QRS), tales como infarto agudo de miocardio (IAM) de acuerdo con criterios electrocardiográficos (IAM-ECG).

El *Women's Health Initiative* (WHI) abarcó 40 centros de los EE.UU. y estudió los factores de riesgo y la prevención de causas frecuentes de mortalidad, morbilidad y deterioro en la

calidad de vida en mujeres. El grupo de estudio lo constituyeron 38 283 mujeres y fue estratificado de acuerdo con las características cardiovasculares iniciales relacionadas con enfermedad cardiovascular basal ($n = 2\ 568$) y aquellas libres de esta enfermedad al inicio ($n = 35\ 715$).

Los criterios de valoración abarcaron la incidencia de ICC y todas las causas de mortalidad. En total, 233 pacientes del grupo con enfermedad cardiovascular basal presentaban ICC al ingreso, las cuales fueron excluidas del análisis de riesgo de incidencia de ICC. El período de seguimiento fue de más de 9.2 años, con un promedio de 6.2 años.

Se obtuvieron ECG de 12 derivaciones en todas las mujeres bajo procedimiento estrictamente estandarizado en todos los centros clínicos. Las variables consideradas para la predicción de riesgo incluyeron algunas características de las formas de las ondas de la repolarización. Uno de los parámetros considerados fue el ángulo QRS/T (ángulo espacial entre el QRS y la onda T).

La media de edad del grupo de estudio fue de 62.1 años. De la población incluida, el 82.3% era de raza blanca, el 10.2% afroamericanas, el 3.3% hispanas, el 2.5% asiáticas y el 1.7% de otras razas o desconocida. El 51.4% recibía tratamiento hormonal, el 6.2% eran fumadoras, el 51.6% nunca había fumado; el 1.8% presentaba antecedentes de infarto, el 1.1% de revascularización coronaria y el 3.4% de angina de pecho. El 30% de las pacientes se encontraba bajo tratamiento cardioactivo, de las cuales la mayoría recibía antihipertensivos.

La correlación ECG entre las mujeres con enfermedad cardiovascular al ingreso y sin ella fue similar, por lo cual fueron evaluadas en conjunto. El ángulo QRS/T fue el denominador común en las correlaciones entre otras variables que reflejaron una secuencia alterada en la repolarización ventricular (redondez de la onda T, amplitud de la onda TV1 y de la onda TV5 y gradiente del ST en V5 [STV5]). El ángulo QRS/T también se asoció con el voltaje de Cornell.

Diversos factores no ECG se asociaron con el riesgo de ICC y todas las causas de mortalidad. La edad fue un predictor significativo de riesgo de ICC. Cinco años de incremento en la edad se relacionaron con un aumento del 44% del riesgo de ICC y con 52% del riesgo de mortalidad por todas las causas. La diabetes, la utilización de fármacos cardioactivos, el hábito de fumar y el sobrepeso también fueron fuertes predictores de ICC, y los tres primeros también lo fueron de mortalidad por todas las causas. Este riesgo se redujo levemente (15%) en aquellas mujeres que recibían tratamiento hormonal.

Respecto del riesgo de ICC, todas las variables ECG evaluadas –excepto el voltaje de la onda T no dipolar– fueron predictores significativos de ICC en el modelo multivariado, con 6 de ellas identificadas como predictores dominantes. El predictor más fuerte entre los dominantes fue el ángulo QRS/T amplio, con un incremento de 3 veces del riesgo de ICC. Otros dos criterios dominantes de la repolarización, la depresión del ST en V5, la altura de la TV1 y el voltaje del QRS no bipolar se asociaron con un incremento del riesgo de ICC mayor de 2 veces. El IAM-ECG no se encontró entre los predictores dominantes, aunque en el modelo ECG univariado mostró un aumento del doble de riesgo de ICC.

Respecto de la predicción de riesgo de mortalidad por todas las causas, 11 de las 12 variables ECG evaluadas fueron predictores significativos. A diferencia de la incidencia de ICC, 4 variables ECG interactuaron en forma significativa con la enfermedad cardiovascular al ingreso en el riesgo de mortalidad por todas las causas. Tres de esas cuatro fueron predictores dominantes fuertes en el grupo de enfermedad cardiovascular: IAM-ECG, el ángulo QRS/T amplio y la amplitud baja de la TV5. En esta población, el riesgo anual para ICC fue de 18.95/10 000 y para todas las causas de mortalidad, de 46.63/10 000. La diferencia en la incidencia anual de un nuevo evento por 10 000 fue 43 para el ángulo QRS/T y 37 para IAM-ECG.

Los resultados de este estudio muestran que una variedad de alteraciones en la repolarización son predictivas de ICC. La anomalía dominante entre todos esos predictores ECG

para ICC fue el ángulo QRS/T amplio, que indica una secuencia anormal en la repolarización ventricular. La alteración en la secuencia espaciotemporal de la repolarización y la heterogeneidad anormal en la duración del potencial de acción con aberración en la función de los canales iónicos también son mecanismos de las otras tres alteraciones en la repolarización: depresión del STV5, amplitud alta de la TV1 e intervalo QT prolongado. Estas variables también fueron predictores dominantes de ICC, con un aumento del riesgo igual del IAM-ECG y del voltaje del QRS no dipolar.

La hipertrofia ventricular izquierda y la cardiopatía isquémica son alteraciones frecuentes asociadas con la evolución de ICC y con la progresión de las alteraciones en algunas de las variables de la repolarización que pueden explicar, al menos en parte, su relación con el riesgo de ICC. Estos mecanismos también son predictores significativos de mortalidad por todas las causas. De las variables del QRS, el IAM-EC y el voltaje del QRS no dipolar fueron predictores dominantes de muerte por todas las causas.

En general, muchos estudios epidemiológicos informaron un valor pronóstico bajo o no significativo de las alteraciones ECG en las mujeres. La menor edad de las participantes y un período de seguimiento más breve en muchos de esos estudios pueden ser responsables, en parte, de las diferencias con los resultados encontrados en esta investigación.

El *Copenhagen Heart Study* incluyó hombres y mujeres de 35 a 74 años y comparó el valor predictivo de cinco grupos de alteraciones ECG. No se halló interacción entre el sexo y estas alteraciones, con riesgo superior para el mayor voltaje del QRS combinado con la onda T negativa y con la depresión del ST.

En el presente estudio se halló que el intervalo QT moderadamente prolongado (≥ 437 ms) fue un predictor significativo de ICC y de mortalidad por todas las causas en mujeres con enfermedad cardiovascular previa y sin ella. El voltaje del QRS no dipolar también fue un predictor significativo de ICC y de mortalidad por todas las causas y su presencia quizá refleje alteraciones secundarias menores en la conducción ventricular debidas a daño fibrótico o formación de tejido colágeno en el daño isquémico subclínico o en la hipertrofia ventricular izquierda. El voltaje de la onda T no dipolar fue un predictor más débil de mortalidad por todas las causas.

La baja variabilidad de la frecuencia cardíaca fue un fuerte predictor de mortalidad por todas las causas y la alta variabilidad, un predictor significativo de ICC.

Los resultados del presente estudio sugieren que las alteraciones en la repolarización son predictores pronósticos de ICC y de mortalidad por todas las causas, tan importantes como el IAM-ECG, y su presencia en mujeres con antecedentes de enfermedad cardiovascular o sin ellos no debe ignorarse. La presencia de alteraciones en la repolarización, fundamentalmente un ángulo QRS/T amplio, puede producir una diferencia sustancial en el número de nuevos episodios de ICC y alertaría sobre la posibilidad de intensificar los esfuerzos de prevención en mujeres posmenopáusicas.

Los autores sugieren que se realicen más investigaciones para evaluar el valor predictivo de las alteraciones de la repolarización y, en particular, del ángulo QRS/T. Actualmente, este ángulo no se informa de manera rutinaria en la electrocardiografía clínica. Lo mismo sugieren para el voltaje del QRS no dipolar.

La importancia de los factores de riesgo convencionales, fundamentalmente la edad, el hábito de fumar, la obesidad y la utilización de drogas cardioactivas, no se debería pasar por alto en la evaluación de riesgo cuando se concentra sobre el papel del ECG, que constituyó el objetivo principal de la presente investigación.

14 - Alta Prevalencia de Depresión en Pacientes con Cardiopatía Isquémica

McManus D, Pipkin S, Whooley M

American Journal of Cardiology 96(8):1076-1081, Oct 2005

La depresión mayor es una afección frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica (CI), en quienes se observa una prevalencia del 20% al 30%. Los autores evaluaron las características de 4 herramientas utilizadas para realizar la pesquisa de depresión en comparación con una entrevista diagnóstica en una muestra de 1 024 adultos con CI estable que participaron del *Heart and Soul Study*.

Este estudio consistió en una investigación prospectiva de los factores psicosociales y las consecuencias para la salud en los pacientes con CI. Los criterios de inclusión fueron que los participantes presentaran una o más de las siguientes características: antecedente de infarto, evidencia angiográfica de estenosis en al menos una coronaria igual o superior al 50%, antecedente de isquemia inducida por esfuerzo, de revascularización coronaria, o diagnóstico de cardiopatía isquémica realizado por un médico cardiólogo o clínico. Entre septiembre de 2000 y diciembre de 2002 ingresaron al estudio 1 024 pacientes. A todos los participantes se les efectuó una evaluación cardiológica, una entrevista y completaron un extenso cuestionario que incluyó 4 pruebas para la pesquisa de depresión.

Los autores utilizaron las siguientes herramientas: a) un cuestionario acortado a 10 puntos de la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), que es un formulario informado por el propio paciente que incluye el número y la duración de los síntomas depresivos. La versión completa consta de 20 puntos. El umbral para el diagnóstico de depresión se estableció en un puntaje igual o mayor de 10. b) El *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9), una herramienta de 9 puntos para facilitar el diagnóstico de depresión. Los autores consideraron un umbral de 10 o superior para realizar el diagnóstico. c) El PHQ-2, una subescala de 2 puntos del PHQ-9, que indaga acerca de los síntomas presentes en las 2 semanas anteriores. El punto de corte para el diagnóstico de depresión fue un puntaje mayor o igual a 3. d) Por último, se utilizó un cuestionario más simple con 2 respuestas posibles (sí/no) a 2 preguntas referidas a síntomas depresivos. La respuesta afirmativa a una de ellas se consideró como un resultado positivo.

Como criterio estándar, los autores utilizaron la versión computarizada del *Diagnostic Interview Schedule* para certificar la presencia de depresión mayor en el mes previo al ensayo. Este instrumento ha sido extensamente utilizado para el estudio de la epidemiología de la depresión.

Se calculó la sensibilidad, la especificidad, el índice de probabilidad y el valor predictivo positivo de cada una de las pruebas mediante las fórmulas habituales. Cada instrumento fue posteriormente convertido en su escala continua u ordinal y se generaron las curvas ROC (*receiver-operating characteristic*).

La media de edad de los participantes, en su mayoría hombres, fue de 67 años. El 22% de la muestra padecía depresión mayor, según lo determinado con la versión computarizada del *Diagnostic Interview Schedule*. Las pruebas utilizadas tuvieron sensibilidades del 39% al 90% y especificidades del 69% al 92%. Las áreas bajo las curvas ROC fueron similares para todas ellas, con un intervalo de 0.84 a 0.87.

La CES-D y el PHQ-9 tuvieron mayores áreas bajo las curvas ROC que la prueba de 2 puntos, pero no hubo diferencias entre el PHQ-2 y el cuestionario de 2 respuestas posibles (sí/no). Luego de excluir a los participantes adictos a sustancias no se observaron diferencias en el área bajo la curva ROC entre los 4 cuestionarios.

La prueba simple de 2 puntos tuvo una sensibilidad del 90%, con un índice de probabilidad negativo de 0.14 y un valor

predictivo negativo de 0.96. En el análisis *post hoc* se observaron características similares de las pruebas para un valor de corte del PHQ-9 igual a 4 o superior, del PHQ-2 mayor o igual a 1 y un puntaje del CES-D de 7 o superior. El umbral estándar del PHQ-9 de 10 o mayor tuvo una sensibilidad del 54% y una especificidad del 90%, con un índice de probabilidad positivo de 5.4.

Los autores informaron que una prueba sencilla, tal como la de los 2 puntos, resultó una herramienta efectiva para identificar depresión mayor en los pacientes con CI y tuvo características similares a las restantes tres para efectuar la pesquisa, con el factor negativo de que demanda un mayor consumo de tiempo para su aplicación. Una respuesta negativa a las 2 preguntas hace que el diagnóstico de depresión sea altamente improbable, con un índice de probabilidad negativo de 0.14 y una probabilidad posterior del 4%. Estos resultados sugieren que esta prueba sencilla se puede utilizar en la búsqueda de depresión en una población variada de pacientes con CI. Una prueba negativa elimina las posibilidades de depresión, por lo que no resultarían necesarias otras evaluaciones.

Cuando se elige un examen para la detección de depresión, la sensibilidad debería ser maximizada para no pasar por alto ningún caso. Los autores encontraron que el método de 2 puntos tuvo una sensibilidad del 90% para la identificación de la depresión mayor. Sin embargo, su baja especificidad y valor predictivo positivo indican que menos de la mitad de los pacientes con un resultado positivo reunirán los criterios de la afección. De este modo, cualquier sujeto con un resultado positivo debería ser entrevistado para confirmar el diagnóstico.

La depresión mayor se define como el estado de ánimo deprimido, o una pérdida de interés en casi todas las actividades, por al menos 2 semanas acompañado por 3 o 4 de los siguientes síntomas: insomnio o hipersomnia, el sentimiento de no valer nada o de culpa excesiva, fatiga o pérdida de la energía, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, cambios en el apetito o el peso, agitación o retraso psicomotor y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.

En caso de no poder aplicarse la prueba de los 2 puntos seguida de una entrevista diagnóstica, un abordaje alternativo sería utilizar solamente el PHQ-9. Un umbral de al menos 10 puntos tiene una sensibilidad de sólo el 54%, pero su especificidad del 90% y su alto valor predictivo positivo significan que los pacientes con una prueba positiva no necesitarían una entrevista para confirmar el diagnóstico de depresión. Puesto que con el PHQ-9 se pierden el 46% de los casos, los autores prefieren utilizar la prueba de 2 puntos y confirmar cualquier resultado positivo con una entrevista diagnóstica. Sin embargo, debido a la gran prevalencia de depresión no reconocida en pacientes con CI, la aplicación del PHQ-9 permite identificar más del 50% de los casos de depresión sin necesidad de confirmación posterior.

Según lo estimado, más del 30% de los pacientes con cardiopatía estable también padecen depresión y, en la población incluida en esta investigación, el 22% de los participantes tenían depresión mayor confirmada por la entrevista diagnóstica. Cada vez se reconoce más a esta afección como un predictor importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con CI. Los tratamientos para la depresión son seguros y efectivos en estos sujetos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina resultan seguros en los pacientes con CI e incluso pueden tener efectos cardioprotectores. Además, cuando se requiere realizar una derivación, las intervenciones psicosociales pueden mejorar el funcionamiento psicológico y disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los individuos con CI.

15 - Prevalencia de Diabetes no Reconocida en Internados por Síndrome Coronario

Conaway D, O'Keefe J, Reid K, Spertus J

American Journal of Cardiology 96(3):363-365, Ago 2005

A la fecha, ningún estudio describió guías prácticas referidas al diagnóstico de diabetes mellitus (DM) durante la evaluación de pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo (SCA). Debido a que muchos investigadores la consideran como un equivalente de enfermedad coronaria, una forma de reconocer algunos de estos pacientes no diagnosticados es la pesquisa en aquellos que se presentan con SCA con una determinación de la glucosa plasmática en ayunas (GPA). Los objetivos de este trabajo fueron: describir la prevalencia de DM, reconocida y no reconocida, entre un grupo de pacientes con SCA, y brindar formas de agilizar el proceso para el diagnóstico de DM.

Los pacientes fueron incluidos en forma prospectiva provenientes de un registro de SCA de dos hospitales de la ciudad de Kansas. Se admitieron 10 911 pacientes, a quienes se les realizó una prueba de niveles de troponina en sangre y fueron evaluados para el diagnóstico de posible SCA mediante la utilización de las definiciones estándar, tanto para infarto agudo de miocardio como para angina inestable.

Se diagnosticó DM con un nivel de GPA ≥ 126 mg/dl. Los pacientes con un nivel entre 100 y 125 mg/dl fueron clasificados con deterioro de la glucemia en ayunas.

El objetivo principal del estudio consistió en describir la proporción de pacientes con DM no reconocida. Este porcentaje se calculó como el número de pacientes con DM recientemente reconocida dividido por el número de pacientes que ingresaron al hospital sin diagnóstico de DM y los que presentaron parámetros de laboratorio compatibles con el diagnóstico de esta enfermedad.

Entre los 1 199 pacientes con SCA, la mayoría (57%) presentó metabolismo anormal de la glucosa. De éstos, 321 (27%) tenían un diagnóstico previo de DM, por lo que se los excluyó del análisis. De los 878 pacientes restantes, 126 (14%) fueron clasificados con nuevo inicio de DM, pero en sólo 44 de estos pacientes (35%) se estableció un nuevo diagnóstico de la enfermedad al alta. Los 82 (65%) pacientes restantes no recibieron el nuevo diagnóstico de DM.

La utilización de la glucemia en ayunas para el diagnóstico de DM en el grupo de pacientes con SCA se encuentra en discusión debido a que el estrés producido por enfermedades o cirugías puede causar incremento temporario de los niveles de la glucosa en plasma. Sin embargo, un estudio recientemente publicado por Tenerz y col. sugirió que la mayoría de los pacientes con DM recientemente diagnosticada durante la internación por SCA continúan con niveles aumentados de glucemia después de 3 meses.

Este estudio confirma conclusiones de estudios previos que sugieren que con frecuencia la DM no se diagnostica y no se controla en pacientes internados por infarto agudo de miocardio. Mediante la utilización de la prueba de glucemia en ayunas, los autores hallaron que el 14% de los pacientes que no tenían diagnóstico previo de DM y se presentaron con SCA reunieron criterios para un nuevo diagnóstico de la enfermedad. No obstante, sólo el 35% recibió el diagnóstico de DM, por lo que recibieron el tratamiento adecuado; el 65% restante permaneció sin diagnóstico y, por lo tanto, no recibió tratamiento al alta.

Además, los autores reconocieron otros 252 pacientes que reunieron criterios para deterioro de los niveles de glucosa en plasma en ayunas; por ejemplo, resistencia a la insulina o prediabetes. Los pacientes con DM o síndrome metabólico tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes luego de un SCA.