

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.

9 - Las Células Endoteliales Circulantes y las Progenitoras Endoteliales Representarian Diferentes Poblaciones Celulares

Blann A, Pretorius A

Atherosclerosis 188(1):12-18, Sep 2006

Las técnicas más modernas de cultivo tisular y de citometría de flujo permitieron identificar en la circulación nuevas poblaciones de células no leucocitarias, habitualmente presentes en una muy baja concentración. Las células endoteliales circulantes (CEC) y las células progenitoras endoteliales (CPE) son algunos ejemplos. La falta de expresión de marcadores de células leucocitarias maduras, tales como el CD45 y el CD14 (expresados por monocitos y macrófagos) sugiere que dichas células no pertenecen al linaje leucocitario convencional. Las CEC tienen un interés particular porque pueden reflejar daño del endotelio y, por ende, tendrían un papel en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares e inflamatorias. En cambio, el principal interés por las CPE tiene que ver con su posible utilización como células progenitoras y como herramienta terapéutica para lograr neovascularización y reparación del endotelio dañado. Ambas células, sin embargo, parecen conectadas. En esta revisión se comentan los aspectos biológicos de los dos tipos celulares mencionados y se discuten los hallazgos que avalan un posible origen común o diferente.

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales permitió avanzar considerablemente en el conocimiento de las CEC. Se caracterizan por la presencia intracelular del factor de von Willebrand (fvW) y por la expresión de CD146; por estos hallazgos probablemente son células terminalmente diferenciadas que se desprendieron de la íntima de los vasos sanguíneos.

En sangre de sujetos normales se las encuentra en una concentración de 0.5 a 2 células/ml; sin embargo, su número se eleva 10 veces o más en numerosas enfermedades asociadas con daño del endotelio. De hecho, la cantidad de estas células se correlaciona con marcadores fisiológicos de disfunción endotelial, entre ellos, vasodilatación mediada por el flujo, el fvW y la selectina E soluble. Por lo tanto, se sugirió que el aumento en la concentración de CEC es indicador de daño grave del endotelio tal como se observa en el trasplante, la hipertensión pulmonar, el *shock* séptico, la hemodiálisis, la vasculitis inflamatoria, la diabetes y el infarto de miocardio. Las consecuencias de este fenómeno no se conocen con precisión; si bien es cierto que al desprenderse del endotelio dejan una pequeña superficie expuesta y susceptible para que se adhieran plaquetas, el riesgo de que ocurra una trombosis parece relativamente bajo a menos de que el proceso tenga lugar en las arteriolas coronarias. La presencia de las CEC tampoco se acompañaría de mayor riesgo de hipertensión o espasmo vascular.

Las CEC expresan selectina E y otros marcadores de activación; también factor tisular bioactivo y trombomodulina, pero no se sabe si éstos confieren un mayor riesgo de trombosis. En términos de viabilidad, algunas de ellas parecen viables (fundamentalmente las que se observan en pacientes con cáncer), otras son apoptóticas, y otras, necróticas (por ejemplo en la vasculitis). A pesar de dicha heterogeneidad no existen dudas en relación con el pronóstico adverso que confieren las CEC en sujetos con enfermedad cardíaca grave, en aquellos sometidos a hemodiálisis y en ciertos pacientes con *shock* séptico. La inflamación también influye en el número de CEC: una mayor cantidad de estas células después del infarto

agudo de miocardio se correlaciona con la concentración de proteína C-reactiva y en enfermos en plan de hemodiálisis se asocia con los niveles de dicha proteína y con los de interleuquina 6.

Los trabajos más recientes demostraron el crecimiento de CPE en prótesis funcionales, tales como injertos de dacrón y de politetrafluoroetileno. Originalmente se pensó que dichas células derivaban del endotelio local, pero posteriormente se demostró que el origen estaba en la médula ósea. A diferencia de lo que ocurre con las CEC, en los pacientes con enfermedad coronaria se observa un escaso número de CPE respecto de los controles. Además, la cantidad de dichas células parece asociarse en forma inversa con el número de factores de riesgo. Algunos grupos también hallaron una menor concentración de CPE en sujetos en hemodiálisis y en pacientes con angina crónica estable; el ejercicio regular se acompaña de aumento del número de dichas células, de mejoría de la función vascular y de síntesis de óxido nítrico. En virtud de estas observaciones varios grupos postularon que las CPE son células precursoras que podrían tener un papel terapéutico.

El CD146 es por lo general el antígeno definitorio. Un grupo encontró CEC CD146+ con expresión simultánea de CD34 (un marcador de células progenitoras hematopoyéticas) y otros investigadores las definieron como células mononucleares de sangre periférica con expresión de CD105, CD146 y CD34.

Otra diferencia tiene que ver, como se mencionó, con el número presente en diferentes enfermedades aunque, en ocasiones, un número más elevado de CPE (CD34+/KDR) parece relacionarse también con eventos cardiovasculares mayores. A diferencia del aumento de las CEC, la mayor cantidad de CPE parece conferir mejor pronóstico. Del mismo modo, el incremento de CPE (VEGFR-2 y CD133+) se asociaría con mejor vascularización colateral después de la intervención percutánea.

En cualquier aspecto de la ciencia, los avances tecnológicos ayudan a comprender pero también dan lugar a nuevos interrogantes; en relación con las CEC y las CPE ocurre algo parecido. A diferencia de la metodología empleada (citometría de flujo, cultivo tisular) que es bastante precisa, la falta de homogeneidad en relación con la definición de las verdaderas subpoblaciones de CEC y de CPE complica la perspectiva. Por el momento, un punto es claro: existe una gran complejidad para establecer con verdadera precisión el linaje de cada uno de estos tipos celulares. Aun así, en términos generales, actualmente se considera que un mayor número de CEC refleja daño vascular importante; por el contrario, las CPE (y las células precursoras derivadas de médula ósea) podrían constituir una importante herramienta terapéutica en ciertas enfermedades como, por ejemplo, el infarto de miocardio. Por lo tanto, la información disponible a la fecha sugiere más firmemente que las CEC y las CPE son dos monedas diferentes.

En este sentido, las principales características distintivas son: las CEC derivan de la pared vascular, expresan fundamentalmente CD146, aumentan en los procesos cardiovasculares y tienen bajo potencial de proliferación; no serían útiles desde el punto de vista terapéutico. Por el contrario, las CPE derivan de médula ósea, expresan esencialmente CD34 y AC133, su nivel es variable en las enfermedades cardiovasculares, tienen elevada capacidad de proliferación y podrían ser útiles para el tratamiento de algunas enfermedades. No obstante, también tienen elementos comunes, por ejemplo algunas expresan CD34 y CD146, concluyen los autores.

10 - Depresión y Enfermedad Cardiovascular: Curando el Corazón Enfermo

Whooley M

JAMA 295(24):2874-2881, Jun 2006

Se trata de un paciente de 58 años con antecedentes de cardiopatía isquémica (CI), diabetes tipo 2, hipertensión arterial, tabaquismo y alcoholismo. Cinco años antes, debido a angina de esfuerzo, se le había realizado una perfusión miocárdica que mostró defectos reversibles en las paredes septal, anterior e inferior. La coronariografía reveló lesión moderada de la arteria descendente anterior previa a la primera diagonal; varias perforantes septales tenían lesiones significativas. Se le realizó cirugía de revascularización miocárdica (CRM) con arteria mamaria interna izquierda.

Posteriormente, mientras realizaba tareas en su hogar experimentó opresión precordial, disnea y diaforesis de 12 horas de duración. El análisis de troponina I fue positivo y la cinecoronariografía reveló una lesión del 95% de la arteria coronaria derecha, y lesiones del 80% en la primera posterolateral y la descendente posterior. Al paciente se le colocó un *stent* liberador de droga en la coronaria derecha y fue sometido a angioplastia de las otras 2 lesiones. En el momento del alta su medicación era clopidogrel, metoprolol, lisinopril, lovastatina, aspirina, metformina, rosiglitazona y glipizida. En la consulta a los 2 meses, el paciente se quejó de falta de energía, hipersomnia, depresión, falta de interés y escasa concentración. Refirió haber notado los mismos síntomas en el momento de la cirugía. Se le realizó el diagnóstico de trastorno depresivo mayor recurrente.

Numerosos estudios (si bien no todos) sugieren que el trastorno depresivo mayor e incluso los síntomas depresivos que no reúnen los criterios para este diagnóstico, que la autora agrupa bajo el término de depresión, son factores de riesgo para eventos por CI en pacientes sanos, para eventos recurrentes en aquellos sujetos con CI establecida y para una evolución desfavorable luego de la CRM.

En el estudio INTERHEART, que buscó identificar los factores de riesgo modificables de infarto agudo de miocardio (IAM) en más de 25 000 pacientes de 52 países, se observó que además de los convencionales, en el análisis multivariado los factores psicosociales fueron factores de riesgo más poderosos que la diabetes, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la obesidad. Del mismo modo se asoció la depresión con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y con una evolución desfavorable en los pacientes con ICC.

Varios factores biológicos y dependientes del comportamiento se identificaron como posibles mecanismos mediante los cuales la depresión puede llevar a la producción de eventos cardíacos. En el caso de esta presentación, el paciente no cumplía con la medicación que le había sido indicada luego de la CRM. Esta falta de adhesión también puede ser un marcador de otros comportamientos no saludables que aumentan el riesgo de eventos cardíacos en las personas deprimidas.

El tratamiento de la depresión es necesario debido a que alivia los síntomas y mejora la calidad de vida; sin embargo, no se sabe a ciencia cierta si la terapéutica antidepressiva mejora la evolución cardiovascular.

El *Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial* (SADHART) fue el primer estudio aleatorizado que evaluó la utilización de un antidepressivo para el tratamiento de la depresión en pacientes con cardiopatía. Si bien no fue diseñado para evaluar los eventos cardiovasculares, los investigadores encontraron una reducción no significativa en el criterio de valoración compuesto de IAM o muerte cardiovascular en el grupo que recibió sertralina. Esos hallazgos resultan interesantes debido a que la información sugiere que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden ser directamente cardioprotectores al reducir la activación plaquetaria.

El estudio *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease* (ENRICH) evaluó la terapia cognitiva conductual (TCC) versus la atención habitual en pacientes luego de un IAM; el trabajo no encontró diferencias en la supervivencia libre de eventos entre el grupo de intervención y los controles, si bien la TCC mejoró la depresión y el apoyo social.

El tratamiento de la depresión inmediatamente luego del IAM (cuando los síntomas son probablemente circunstanciales) puede ser menos efectivo que el dirigido a los pacientes que presentan depresión persistente luego de 2 o 3 meses del evento.

Un análisis *post hoc* de los participantes del estudio ENRICH encontró que la utilización de ISRS se asoció con una reducción del 40% tanto del IAM recurrente como de la mortalidad.

En resumen, la información disponible concluye que no hay evidencia suficiente referida a que la psicoterapia para la depresión mejore la evolución en sujetos con CI. Sin embargo, y por razones éticas, los pacientes con depresión no pueden ser asignados a placebo, por lo que la realización de este tipo de estudio resulta improbable.

La depresión se encuentra presente en el 5% de la población general, en el 10% de todos los pacientes ambulatorios, el 20% de los pacientes ambulatorios con CI, del 30% a 40% de los pacientes ambulatorios con ICC y en hasta el 50% de aquellos internados recientemente por una CRM o un síndrome coronario agudo. Una prueba sencilla de dos opciones, que toma menos de un minuto para completarla, es una herramienta efectiva de búsqueda para la identificación de la depresión en pacientes con cardiopatía. Una prueba positiva tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 69%. Una respuesta negativa a las 2 preguntas descarta la depresión y en estos pacientes no se necesita una evaluación más profunda. Por el contrario, una prueba positiva, debido a su baja especificidad y valor predictivo positivo, hace necesaria la realización de una entrevista para diagnosticar depresión.

Una alternativa útil a la prueba de las 2 preguntas seguida de la entrevista es la aplicación del *9-item Patient Health Questionnaire* (PHQ-9). Si el puntaje resulta 10 o superior la prueba tiene una especificidad del 90% y un alto valor predictivo positivo. De esta manera no se requiere la entrevista para confirmar el diagnóstico de depresión.

El abuso de sustancias (como el alcohol, en el caso presentado) no es una contraindicación para el tratamiento antidepressivo. En forma contraria a la creencia generalizada, los betabloqueantes no causan depresión.

Para el tratamiento inicial de la depresión, la elección de la psicoterapia estructurada, la medicación o ambas, depende de los recursos disponibles y de las preferencias del paciente. Al discutir las opciones de tratamiento es importante enfatizar en la etiología biológica de la depresión, para la que se cuenta con tratamientos efectivos.

En manos experimentadas, la TCC es un tratamiento seguro y efectivo para la depresión en pacientes con cardiopatía. Habitualmente se realizan sesiones semanales (16 en total) en donde se apunta a la identificación y modificación de los hábitos cognitivos y de comportamiento que pueden contribuir a la depresión. El objetivo de la TCC es ayudar al paciente a desarrollar nuevas alternativas de pensamiento y comportamiento que minimicen los síntomas de depresión. Otras opciones efectivas son la terapia interpersonal y el tratamiento de resolución de problemas, si bien no se evaluaron concretamente en individuos con cardiopatía.

Es importante la evaluación de esos tratamientos, específicamente en pacientes con cardiopatías, debido a que la psicoterapia no está necesariamente exenta de riesgos. El *Montreal Heart Attack Readjustment Trial* (M-HART) informó que luego del primer año el programa no tuvo efecto sobre la supervivencia o la evolución psicológica, pero los investigadores encontraron mayor mortalidad de causa cardíaca y por todas las causas en las mujeres que recibieron la intervención.

Hasta la fecha, la TCC es la única psicoterapia que se sabe segura y efectiva para el tratamiento de la depresión en los pacientes con enfermedades cardíacas.

Los ISRS son fármacos seguros y efectivos para el tratamiento de la depresión en pacientes con cardiopatía. No hay información que respalde la superioridad de un agente sobre otro; sin embargo, el citalopram y la sertralina tienen menor actividad sobre el sistema enzimático citocromo P450, lo que minimiza la posibilidad de interacciones farmacológicas en estos pacientes, habitualmente polimedcados. La dosis inicial de sertralina es de 50 mg/día, la dosis efectiva usualmente es de 100 a 150 mg/día, y la máxima, alcanza los 200 mg/día. Para el citalopram, estas dosis son de 20 mg/día, 20 a 40 mg/día y 60 mg/día, respectivamente. Los ancianos y aquellos pacientes con insuficiencia hepática o renal deben iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial.

Los efectos adversos más comunes son insomnio, somnolencia o ambos, náuseas o diarrea y disfunción sexual (disminución de la libido, disfunción eréctil, eyaculación retrasada o anorgasmia). La mayoría de los efectos adversos disminuyen durante el primer mes de tratamiento, por lo que es importante no suspenderlo inmediatamente ante su aparición.

Para los pacientes que no toleran la disfunción sexual inducida por los ISRS o en aquellos que planean dejar de fumar, el bupropión es una alternativa eficaz: con una dosis inicial de 100 mg 2 veces por día, la dosis efectiva usualmente es de 100 mg 3 veces por día, y la máxima, 150 mg 3 veces diarias.

El paciente debe ser vigilado estrechamente durante los primeros 3 meses del tratamiento para evaluar su efectividad. Es importante señalar que la mejoría no es inmediata, sino que se produce transcurridas 2 a 4 semanas luego de iniciada la terapia. Cerca del 40% de los pacientes se recuperarán a las 6 semanas, el 60% a las 12 semanas y el 80% a los 6 meses. También, los beneficios de la TCC pueden tardar en aparecer entre 6 y 8 semanas, y la recuperación puede demorar hasta 16 semanas.

La depresión está presente en 1 de cada 5 pacientes ambulatorios con CI y en 1 de cada 3 con ICC. La información proveniente de estudios observacionales sugiere que este trastorno es un factor predictivo independiente de eventos cardiovasculares y de una evolución adversa en los sujetos con enfermedad cardiovascular diagnosticada. Si bien no hay estudios aleatorizados que hayan demostrado que el tratamiento de la depresión mejora la evolución cardiovascular, la información sugiere que la utilización de medicación antidepressiva se asocia con una reducción del riesgo de eventos futuros. En el caso presentado, el paciente comenzó con ISRS, experimentó un alivio gradual de sus síntomas depresivos en 1 o 2 meses y estuvo libre de depresión luego de 3 meses de iniciado el tratamiento. El paciente continuó con el ISRS y permaneció libre de síntomas relacionados con la depresión y de eventos cardíacos durante 2 años desde la angioplastia. No se sabe si el tratamiento se hubiera instituido 5 años antes hubiera demorado o evitado el IAM.

En opinión de la autora, la identificación de la depresión en pacientes con cardiopatía no es difícil y su tratamiento alivia los síntomas y mejora la calidad de vida.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat050/06914009.htm

11 - El Hipotiroidismo Subclínico Aumenta el Riesgo de Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Rodondi N, Newman A, Vittinghoff E y colaboradores

Archives of Internal Medicine 165(21):2460-2466, Nov 2005

El hipotiroidismo subclínico (HS) se caracteriza por la elevación de los niveles de tirotrófina (TSH) en presencia de concentraciones normales de tiroxina libre (T_4). La prevalencia de esta anomalía se eleva con la edad y se estima en alrededor de un 10% en mujeres de más de 70 años. La frecuencia en hombres es algo inferior. Existe poca información en relación con sus consecuencias clínicas pero hay indicios de que se asocia con ciertos factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, algunos estudios encontraron que los pacientes con HS tienen niveles más elevados de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad, en comparación con los individuos eutiroideos. Asimismo, se observó que los pacientes con HS presentan niveles más altos de proteína C-reactiva. El HS también se asoció con mayor riesgo de aterosclerosis, pero los estudios que analizaron la relación entre esta situación y la frecuencia de enfermedad coronaria indicaron resultados contradictorios. Muchos trabajos, agregan los expertos, fueron de diseño transversal o de casos y controles, con notables discrepancias metodológicas. Ningún estudio aleatorizado evaluó el efecto del reemplazo con T_4 sobre las variables clínicas de evolución.

El HS se asoció con disfunción cardíaca sistólica y diastólica y se sabe que el tratamiento con T_4 mejora la función cardíaca en los pacientes. Sin embargo, en ninguna investigación se determinó la relación entre el HS y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En este estudio prospectivo en una cohorte longitudinal de individuos adultos, los autores determinaron la incidencia de ICC, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad vascular periférica en relación con los niveles de TSH.

El trabajo se efectuó en el contexto del *Health, Aging and Body Composition Study*, un estudio de población que comenzó en 1997. Se incluyeron 3 075 hombres y mujeres de 70 a 79 años, beneficiarios de Medicare y residentes de áreas bien definidas en los alrededores de Pittsburgh y Memphis. Se dispuso de información sobre la concentración de TSH en ayunas de 2 799 sujetos; se excluyeron 2 pacientes tratados con drogas antitiroideas, 32 con concentraciones de TSH de 0.1 mU/l o menos, 23 con hipotiroidismo franco y 2 con concentración baja de T_4 pero con niveles normales de TSH. Tampoco se incluyeron los pacientes medicados con amiodarona por la influencia de ésta sobre la concentración de TSH y porque es una droga que se utiliza para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la muestra final de análisis estuvo integrada por 2 730 individuos.

Las concentraciones de TSH y T_4 libre, esta última medida en los sujetos con niveles de TSH de al menos 7 mU/l o de 0.1 mU/l o menos, se determinaron mediante inmunoensayo. Se estableció el diagnóstico de HS ante niveles de TSH de 4.5 mU/l o superiores después de excluir una concentración anormal de T_4 .

En el transcurso de los 4 años de seguimiento se determinó la incidencia de eventos por ICC, enfermedad coronaria, ACV y enfermedad vascular periférica así como la mortalidad cardiovascular y global, sobre la base de las definiciones del *Cardiovascular Health Study*. Se consideraron diversas covariables, entre ellas, raza, nivel de educación, ingresos, consumo de alcohol, tabaquismo, actividad física, diabetes y tratamiento.

La edad promedio de los participantes fue de 74.7 años; el 51% era de sexo femenino y el 39.9% de raza negra. La concentración promedio registrada de TSH fue de 2.1 mU/l, y en el 12.4% de los participantes (n = 338) se estableció HS.

Esta situación fue menos frecuente en sujetos de raza negra; se asoció con un mayor nivel educativo, de actividad física y de colesterol total y con el uso de hormona tiroidea. Aunque la enfermedad cardiovascular prevalente no difirió según el estado tiroideo, la frecuencia de ICC fue 30% mayor en sujetos con HS en comparación con los participantes eutiroides. La diferencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativa.

Durante el seguimiento de 4 años se produjeron episodios de ICC en 178 pacientes. Su incidencia aumentó en relación con los niveles más altos de TSH, especialmente en participantes con una concentración de TSH de 7 mUI/l o más elevada. Los pacientes con estos niveles de TSH tuvieron un mayor índice de eventos relacionados con ICC en comparación con los individuos eutiroides (35 y 16.5 por 1 000 persona/año, $p = 0.006$). En cambio, el índice fue semejante en los pacientes con TSH entre 4.5 y 6.9 mUI/l ($p = 0.71$). En el modelo multivariado, el riesgo de eventos relacionados con ICC fue mayor en relación con la concentración de TSH más alta: 7.0 a 9.9 mUI/l, *hazard ratio* (HR) de 2.58; 10 mUI/l o más, HR de 3.26. Entre los 2 555 participantes sin insuficiencia cardíaca crónica prevalente al inicio del estudio se produjeron 127 eventos con un HR ajustado de 2.33 ($p = 0.03$) en pacientes con niveles de TSH de 7 mUI/l o mayor. Entre los 175 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica al inicio hubo otros 51 eventos, con un HR ajustado de 7.62 ($p = 0.001$) en aquellos con niveles de TSH de al menos 7 mUI/l. La relación entre el HS y la insuficiencia cardíaca crónica no difirió según la prevalencia de enfermedad cardiovascular, la raza, el sexo o la utilización de hormona tiroidea. En el análisis multivariado, el hábito de fumar, la enfermedad cardiovascular prevalente, un estado de salud desfavorable, la concentración de creatinina y la diabetes marginal fueron también factores asociados significativamente con mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

En el transcurso de los 4 años de seguimiento, 334 sujetos sufrieron eventos coronarios (98 infartos de miocardio), 153 presentaron ACV y 83 padecieron eventos atribuibles a enfermedad vascular periférica ($n = 499$ eventos ateroscleróticos en total). La incidencia de cada uno de ellos por separado no difirió según el estado tiroideo o los niveles de TSH. En el modelo multivariado, el HS y la concentración de TSH no se asociaron con estas variables de evolución. Cuando el análisis se limitó exclusivamente a la incidencia de infarto de miocardio, los resultados fueron semejantes.

En un modelo posterior se excluyeron los valores de colesterol y los resultados fueron los mismos. Las observaciones en términos de HS y eventos ateroscleróticos no difirieron según la raza, el sexo, la utilización de hormona tiroidea o la enfermedad cardiovascular prevalente ($p > 0.20$ para cada interacción).

Sólo se registró un riesgo mayor de infarto de miocardio en individuos con niveles de TSH de 10 mUI/l o más elevados sin patología cardiovascular prevalente (HR de 4.73) aunque no así en la población global (HR de 2.06). En el análisis que excluyó a los sujetos que fallecieron durante el seguimiento se obtuvieron los mismos resultados en términos de HS y evolución cardiovascular.

Durante el estudio fallecieron 324 pacientes (11.9%), 32.1% por causas cardiovasculares. Los índices de mortalidad total y de mortalidad relacionada con eventos cardiovasculares no difirieron según el estado tiroideo o la concentración de TSH. En el modelo multivariado, el HS y la concentración de TSH no se asociaron con la mortalidad global o cardiovascular. En cambio, la mortalidad global aumentó en aquellos sujetos sin patología cardiovascular prevalente, con niveles de TSH de 10 mUI/l o más (HR de 3.13); en la población total, la relación no fue significativa (HR de 2.05).

El HS se asoció con mayor prevalencia e incidencia de ICC, con episodios recurrentes en pacientes con una concentración de TSH de 7 mUI/l o más alta, en comparación con sujetos eutiroides; la relación persistió aun después de efectuar el

ajuste por otros factores de riesgo cardiovascular. En cambio, no se encontró asociación entre el HS y los eventos coronarios, el ACV y la enfermedad vascular periférica ni la mortalidad cardiovascular o la mortalidad global.

En estudios anteriores se observó que el HS se acompañaba de disfunción diastólica en reposo y de disfunción sistólica con el esfuerzo, anomalías que revierten cuando se restaura el eutiroidismo.

En este estudio, señalan los autores, los niveles de TSH de 7 mUI/l o mayores predijeron la aparición o la recidiva de ICC; el riesgo fue particularmente importante en términos de recurrencia de episodios de insuficiencia cardíaca (incremento del riesgo en 7 veces). Si bien es cierto que el hipotiroidismo franco puede agravar la enfermedad cardíaca subyacente, la miocardiopatía suficientemente grave como para ocasionar insuficiencia cardíaca es muy rara.

Se sugirió que las anomalías en la relajación y en la contracción del miocardio podrían ser el mecanismo responsable de la disfunción cardíaca en pacientes con hipotiroidismo manifiesto.

En este trabajo, el HS no representó un factor de riesgo de enfermedad coronaria con excepción del infarto de miocardio en sujetos con una concentración de TSH de al menos 10 mUI/l. Los resultados de estudios previos en relación con esta asociación han dado resultados contradictorios, posiblemente por la confusión inherente a otros factores de riesgo tales como la edad, el colesterol total y el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad. De hecho, en esta investigación, los pacientes con HS no presentaron mayor riesgo de eventos coronarios a pesar de tener concentraciones altas de colesterol; además, este último *per se* no fue un factor de riesgo de eventos ateroscleróticos.

En coincidencia con trabajos anteriores, en este estudio el HS no se asoció con mayor mortalidad global, con excepción de aquellos pacientes con niveles de TSH de 10 mUI/l o mayores sin enfermedad cardiovascular prevalente. La discrepancia podría obedecer a la diferente edad de las poblaciones analizadas. En conclusión, afirman los expertos, los hallazgos de esta investigación sugieren que el HS se asocia con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca nueva y recurrente en pacientes con niveles de TSH de 7 mUI/l o más elevados. En cambio, no parece asociarse con mayor riesgo de otros eventos o de mayor mortalidad. No obstante, añaden, los resultados deben ser confirmados en futuros estudios prospectivos que abarquen poblaciones de menor edad. Otro punto que deberá evaluarse en particular es si el HS causa o agrava la insuficiencia cardíaca.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06o02001.htm



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

12 - La Disfunción Eréctil Indica Mal Pronóstico Cardiovascular y Predice Coronariopatías Graves

Min J, Williams K, Okwuosa T y colaboradores

Archives of Internal Medicine 166(2):201-206, Ene 2006

La disfunción eréctil (DE) afecta a alrededor de 100 millones de sujetos en el mundo y a más de la mitad de los estadounidenses de 40 a 70 años. La DE y la aterosclerosis comparten similares factores de riesgo y comprobaciones recientes sugieren que existe un importante vínculo entre DE y enfermedad vascular aterosclerótica. En pacientes diabéticos, la DE predice enfermedad coronaria asintomática. En varones asintomáticos sin factores de riesgo cardiovascular o enfermedad vascular conocida, la DE se asocia con función endotelial anormal medida por la prueba de reactividad humeral. Estos resultados sugieren que la DE puede ser un marcador temprano de enfermedad vascular. Sin embargo, no se sabe aún a ciencia cierta si en verdad la DE es un indicador confiable de mal pronóstico cardiovascular.

La prueba de esfuerzo miocárdica por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es un examen no invasivo de amplia difusión para identificar pacientes con cardiopatía coronaria y estratificarlos según su respectivo pronóstico cardiovascular. Los resultados de este estudio, que incluyen extensión, gravedad y reversibilidad de los defectos de perfusión y fracción de eyección ventricular izquierda, predicen accidentes cardiovasculares, fatales y no fatales. El objetivo de los autores fue estudiar la relación entre la DE y los hallazgos de la SPECT.

Entre enero y octubre de 2004 fueron derivados para realizar la prueba de esfuerzo miocárdica 221 varones. Se excluyó a quienes padecían trastornos prostáticos o penianos o hubieran sido sometidos a intervenciones quirúrgicas en estas regiones. A todos los participantes se les entregó un cuestionario para pesquisar DE. La prueba se realizó con cloruro de talio 201 y tecnecio 99m; la primera durante el esfuerzo y la última en reposo. En la medida de lo posible se indicó la previa suspensión de beta bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio. El esfuerzo consistió en caminar y correr en cinta, con las limitaciones impuestas por los síntomas que surgieran. El electrocardiograma indicó isquemia cuando hubo un desnivel del segmento ST de por lo menos 1 mm. La prueba fue interrumpida si se producía arritmia significativa, hipotensión, dolor, fatiga o disnea. Se registraron los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca máxima, duración total de la caminata en cinta, pico tensional y equivalentes metabólicos.

La DE se diagnosticó sobre la base de 15 ítem del cuestionario *International Index of Erectile Function*, los cuales se integraron con preguntas referidas a la erección, satisfacción sexual, orgasmo y deseo. Un puntaje de menos de 25 puntos sobre una escala de 30 definió disfunción eréctil.

El 54.8% de los pacientes (n = 121) tenía DE. Hubo alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares en el grupo estudiado, como diabetes, hipertensión y revascularización coronaria previa. En comparación con los pacientes sin DE, aquellos que sí la padecían eran mayores y con tasas más altas de diabetes, hipertensión y antecedentes de revascularización. A 36.7% de los pacientes se les realizó la prueba farmacológica con adenosina y a 63% la prueba de ejercicio. En este último grupo, los pacientes con DE toleraron el ejercicio por menos tiempo y estaban afectados en mayor proporción por coronariopatías que los que no padecían DE. Igual relación hubo con la disfunción ventricular izquierda manifestada por una fracción de eyección inferior al 35%.

Los hallazgos sugieren a los autores que la DE en varones derivados para SPECT es un factor predictor independiente de importancia en relación con anomalías clínicas graves puestas de manifiesto por las pruebas de perfusión realizadas con isótopos radiactivos.

Los pacientes derivados para SPECT tuvieron alta prevalencia de DE y los sujetos con DE tuvieron mayor prevalencia de coronariopatía grave o moderada y disfunción ventricular izquierda que aquellos sin DE. En el subgrupo de pacientes sin antecedentes de procedimientos de revascularización, la DE se asoció con una mayor prevalencia de coronariopatía grave y disfunción ventricular izquierda. Por lo tanto, la DE ha sido un predictor más poderoso de coronariopatía grave que los factores de riesgo cardiovascular pesquisables en consultorio, aun en sujetos asintomáticos. La presencia de DE también se asoció con diabetes, dislipidemia, hipertensión y edad avanzada.

Ya que el estudio correlacionó la DE solamente con los resultados de la SPECT, se considera que se requieren resultados a largo plazo para confirmar la asociación de DE con un pronóstico cardiovascular adverso. Sin embargo, los hallazgos sugieren que se perciben consecuencias clínicas muy valiosas.

En primer lugar, los pacientes derivados para SPECT constituyen un grupo con alta prevalencia de DE; por lo tanto, el interrogatorio sobre disfunción sexual puede mejorar el reconocimiento y la terapéutica. En segundo término, el hecho de que la DE se asocie con marcadores múltiples de pronóstico cardiovascular adverso, como la baja capacidad funcional, coronariopatía moderada o grave y disfunción ventricular izquierda, sugiere que un interrogatorio acerca de la función sexual puede ser una valiosa herramienta para identificar pacientes con un factor de riesgo e indicar un tratamiento acorde. Los autores consideran que si los resultados se obtuvieran en otras poblaciones, constituirían recursos no invasivos y de fácil realización con la capacidad de identificar factores de riesgo de coronariopatía en el ámbito de un consultorio médico.

En pacientes varones derivados para estudios de perfusión coronaria es frecuente la presencia de disfunción eréctil, por lo cual esta última resulta un poderoso predictor de cardiopatía coronaria clínicamente significativa e indicador de pronóstico cardiovascular adverso. Los autores concluyen que el interrogatorio sobre la función sexual puede ser de utilidad para estratificar el riesgo en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06921019.htm

13 - Análisis de la Prevalencia de Hipertensión e Hipercolesterolemia en EE.UU.

Wong N, Lopez V, Tang S, Williams G

American Journal of Cardiology 98(2):204-208, Jul 2006

La hipertensión y la hipercolesterolemia son importantes factores de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares. En los EE.UU., según los datos del estudio Framingham, el 80% de los pacientes hipertensos tienen además otro factor de riesgo cardiovascular asociado. La relación de estos factores ejerce un efecto negativo sobre la morbimortalidad cardiovascular: cuanto mayor es el número de factores presentes más elevada es la morbimortalidad. Datos de estudios observacionales previos mostraron que la incidencia combinada de hipertensión e hipercolesterolemia variaba entre el 15% y el 31%. El objetivo de la presente investigación fue analizar la prevalencia, el tratamiento y el control de estos 2 factores de riesgo en la población adulta de los Estados Unidos. Se estudiaron los datos del período 2001-2002 del Informe Nacional sobre Salud y Nutrición y se analizó la variación de estos factores de acuerdo con la edad,

el sexo, la raza y la presencia de comorbilidades como el síndrome metabólico, la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

Fueron identificados 2 864 individuos, de los cuales el 52% eran mujeres, de 20 años o más con hipertensión e hipercolesterolemia. Se definió la hipertensión como una presión arterial de al menos 140/90 mm Hg (130/80 mm Hg o más en pacientes con diabetes) o por el uso actual de medicación antihipertensiva, e hipercolesterolemia cuando los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) eran iguales o mayores de 130 mg/dl (100 mg/dl o más en pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular) o ante el uso declarado de medicación hipolipemiente. La diabetes mellitus fue definida por niveles de glucemia en ayunas de al menos 126 mg/dl o 200 mg/dl en muestras de sangre tomadas al azar, por antecedentes declarados de diabetes o por el empleo de hipoglucemiantes orales o insulina. El síndrome metabólico se definió ante la presencia de 3 o más de las siguientes condiciones: diámetro de cintura mayor de 102 cm en hombres u 88 cm en mujeres; niveles de triglicéridos plasmáticos en ayunas de al menos 150 mg/dl; niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) menores de 40 mg/dl en hombres o de 50 mg/dl en mujeres; presión arterial de 130/80 mm Hg o más elevada o uso de medicación antihipertensiva y/o glucemia en ayunas de al menos 110 mg/dl e inferior a 126 mg/dl de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP).

Los individuos del grupo control tenían registros de presión arterial de 140/90 mm Hg o menores (menor o igual a 130/80 mm Hg si eran diabéticos) y una concentración de LDLc de 130 mg/dl o más baja (100 mg/dl o menos en caso de padecer diabetes o una enfermedad cardiovascular previa). Fueron definidos en cada caso la prevalencia, el tratamiento y el control de la hipertensión arterial y de la hipercolesterolemia, y se realizaron análisis de acuerdo al sexo, grupo de edad (menos de 40, de 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 y 70 a 79 años), grupo étnico (afroamericanos, hispanos, no hispanos) y la presencia de otras enfermedades (diabetes, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular).

La prevalencia global de hipertensión fue del 30%, mientras que la de hipercolesterolemia resultó del 47%. Con el incremento de la edad, la prevalencia de estos factores de riesgo aumentó en forma importante. Se observó que la hipercolesterolemia resultó significativamente más común en hombres que en mujeres (52% vs. 42%, $p < 0.01$). El porcentaje de individuos hipertensos tratados fue del 64%, mientras que entre los sujetos que padecían hipercolesterolemia sólo el 23% recibía terapia. El tratamiento de la hipertensión fue menos frecuente en hombres que en mujeres (56% vs. 71%, $p < 0.01$).

La prevalencia global combinada de hipertensión e hipercolesterolemia resultó ser del 18%; mayor entre las mujeres, en los individuos de edad más avanzada y en aquellos que además padecían síndrome metabólico, diabetes y enfermedad cardiovascular. La presencia de ambos factores combinados fue menor entre hispanos (9.8%) que entre blancos no hispanos (19%) o afroamericanos (22%). Recibían tratamiento 29% de los individuos afectados, pero el porcentaje de sujetos tratados fue mayor entre blancos no hispanos (30%) y afroamericanos (24%) que entre hispanos (12%). Las tasas de tratamiento resultaron significativamente mayores en los individuos de edad más avanzada (8.3% en los pacientes de entre 20 y 29 años vs. 38% en aquellos de 70 a 79 años, $p < 0.01$).

La tasa de control global de la hipertensión arterial y de la hipercolesterolemia en los individuos afectados por ambas enfermedades fue del 9%, algo mayor en hombres que en mujeres. Los sujetos de más de 80 años (independientemente del grupo étnico al que pertenecieran) y los hispanos fueron quienes presentaron las tasas más bajas de control.

El estudio tuvo como principal virtud la de poder proyectar datos de una muestra representativa de individuos (extraída del Informe Nacional de Salud y Nutrición) a la población adulta de los EE.UU. y conocer así la prevalencia combinada de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Una desventaja fue que las mediciones de presión arterial y de los lípidos en sangre se realizaron en una única visita, y no se contemplaron los posibles cambios en el tiempo que normalmente aparecen en estas variables y que pudieron haber alterado la prevalencia.

Según los autores, el estudio mostró que la incidencia de hipertensión e hipercolesterolemia entre la población adulta de los EE.UU. es alta (casi de un 20%) y que está asociada con tasas inadecuadas de tratamiento (menos del 30%) y de control (inferior al 10%). La prevalencia aumenta notoriamente con la edad, lo que significa que más de la mitad de la población de ancianos en los EE.UU. padecen ambas condiciones. Se requieren mayores esfuerzos para identificarlas y tratarlas cuando aparecen aisladas o combinadas en un mismo individuo a fin de contrarrestar la creciente incidencia de enfermedad coronaria.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06921017.htm