

## ● ANGIOTENSINA II, RECEPTORES DE ANGIOTENSINA Y RIESGO DE RUPTURA DEL MIOCARDIO

Boston, EE.UU.

**La participación de la angiotensina II parece crucial en el proceso de cicatrización posinfarto. En este contexto es probable que el equilibrio entre los receptores tipo 1 y tipo 2 sea esencial.**  
*Circulation* 106:2167-2169, 2002

**Autor:**

Solomon SD y Pfeffer MA

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

**Título original:**

[Renin-Angiotensin System and Cardiac Rupture after Myocardial Infarction]

**Título en castellano:**

Sistema Renina-Angiotensina y Ruptura Cardíaca Después del Infarto de Miocardio

La ruptura cardíaca es una de las consecuencias más graves luego del infarto de miocardio (IM). La mejor atención de los enfermos con IM se asoció con una reducción considerable de la frecuencia de ruptura: menos de un 3% en sujetos que reciben terapia de reperfusión. Sin embargo, los estudios *post mortem* en individuos que mueren súbitamente sugieren una incidencia más alta. Sin intervención inmediata, los pacientes con ruptura ventricular rara vez sobreviven.

La ruptura cardíaca en los seres humanos ocurre habitualmente después del IM transmural. Los enfermos con ruptura de la pared libre del ventrículo desarrollan hemopericardio y taponamiento cardíaco mientras que la ruptura del tabique se acompaña de defecto septal ventricular.

Por lo general la complicación se observa en el transcurso de la primera semana posinfarto, en el contexto de la necrosis e infiltración tisular por neutrófilos. Entre los 7 y 10 días posinfarto, la región infartada es más susceptible por una combinación de factores patológicos y fisiológicos. A medida que la zona infartada se adelgaza, el estrés regional de la pared puede aumentar en forma considerable y la reperfusión retardada puede asociarse con mayor riesgo de ruptura. A su vez, el tratamiento con esteroides o antiinflamatorios no esteroides también puede aumentar la probabilidad de ruptura.

Durante las etapas iniciales del infarto hay infiltración con neutrófilos y necrosis. La fase de cicatrización, que se inicia luego de la primera semana, se caracteriza por infiltración por células mononucleares y fibroblastos en ausencia de leucocitos polimorfonucleares. La reabsorción de los miocitos necróticos a menudo ocurre antes de la formación de la cicatriz que tiene lugar en las semanas siguientes por acumulación de colágeno fibrilar en una red altamente organizada. El proceso completo de cicatrización lleva entre 5 y 6 semanas y culmina con una cicatriz estable sin infiltración celular.

La cicatrización y el remodelamiento posterior al IM son fenómenos entrelazados y el sistema renina-angiotensina (SRA) está involucrado en ambos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) atenúan el remodelamiento; reducen la formación de tejido fibroso y la fibrosis perivasculares luego de la infusión de angiotensina II (AII). La AII *per se* aumenta la síntesis de colágeno en el corazón e inhibe su degradación por parte de las colagenasas.

Los IECA y los bloqueantes de los receptores de AII suprimen la infiltración con fibroblastos y macrófagos en las zonas infartadas. Además, los macrófagos activados y los miofibroblastos que infiltran la región dañada tienen actividad de enzima convertidora de AII y dicha actividad es mayor en la zona lesionada que en las regiones vecinas del miocardio. Por lo tanto, la mayor producción de AII se ha propuesto como uno de los mecanismos en la reparación tisular luego del IM, probablemente mediante la estimulación del factor transformante de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) por parte de la AII.

La mayor parte de las acciones atribuibles a la AII (vasoconstricción, activación simpática, crecimiento y proliferación celular) obedecen a su interacción con los receptores tipo 1. La función de los receptores tipo 2 es menos clara, pero este subtipo puede ser predominante en el miocardio.

Se considera que el AT2 mitiga muchos de los efectos del AT1 y puede regular la función de este último posiblemente mediante la estimulación de las vías del óxido nítrico.

El AT2 es particularmente abundante durante la vida fetal. Aunque los ratones con deficiencia de AT2 crecen aparentemente en forma normal, muestran una serie de alteraciones fisiológicas como elevación de la presión arterial, reducción de la sensación de sed y una respuesta exagerada a la infusión de AII. La expresión de este receptor habitualmente desciende durante la vida adulta pero puede aumentar en diversas situaciones patológicas como en la hipertrofia ventricular, infarto e insuficiencia cardíaca. La presencia aumentada del receptor AT2 en el miocardio infartado puede explicar, en parte, algunos de los beneficios del bloqueo de los AT1 en modelos animales.

Este equilibrio puede suprimirse mediante el bloqueo directo del AT2 o mediante la inhibición del receptor B2 de bradiquinina o de la ciclooxygenasa, lo cual indica la participación de estos intermediarios en la vía de activación del AT2.

Los autores mencionan el trabajo de Ichihara y colaboradores que contribuye con la comprensión del papel del AT2. En ratas con ausencia de dicho receptor, el infarto experimental se asocia con mayor riesgo de ruptura del miocardio (28% versus 6% en animales sin la alteración genética). Esta susceptibilidad a la ruptura coincide con la elevación de la prostaglandina E2 y la formación deficiente de la matriz de colágeno. Las observaciones en conjunto sugieren que el AT2 es crucial en el proceso de cicatrización posterior al infarto y que puede ser necesario para el depósito de colágeno, un componente crítico en la integridad estructural del miocardio posterior al infarto. En otro modelo animal caracterizado por una elevada incidencia de ruptura del tejido posinfarto, la inhibición de la metaloproteínasa 9 de la matriz se asocia con un efecto protector.

En forma llamativa, agregan los autores, en el trabajo del grupo de Ichihara, dentro de la primera semana de la ligadura coronaria no se registran diferencias en el agrandamiento ventricular entre los ratones con deficiencia genética del AT2 y los animales normales. Empero, los ratones deficientes que sobreviven tienen menor agrandamiento ventricular en comparación con la cepa natural, a las 6 semanas. Estos resultados en parte paradójicos pueden explicarse por el hecho de que la cicatrización y el remodelamiento requieren el depósito de colágeno, el cual está claramente disminuido en ausencia del AT2.

Otro interrogante que surge del estudio tiene que ver con la influencia de los niveles elevados de AII en la mayor incidencia de ruptura. El bloqueo intercurrente de los AT1 o el agregado de un IECA podrían responder esta cuestión.

A pesar de la importancia de estos hallazgos -que sugieren la participación esencial del AT2 en la cicatrización posinfarto- es difícil extrapolar todas las observaciones a lo que ocurre en los humanos. En primer lugar, añaden los autores, la importancia relativa del AT2 varía según la especie y este receptor es menos abundante en el miocardio murino que en el del hombre. Por ende, la vulnerabilidad a la ruptura también varía: en algunas especies es cercana al 30%. Es posible que la interacción compleja entre factores genéticos, ambientales y experimentales contribuya con el riesgo de ruptura.

Por otra parte, si bien la ruptura del miocardio en el hombre ocurre habitualmente en la primera semana posterior al infarto, el depósito importante de colágeno se observa más tardíamente, durante el proceso de cicatrización. En forma opuesta, el proceso patológico en ratones está significativamente acelerado. Por lo tanto, las alteraciones en el metabolismo del colágeno no pueden ser igualmente involucradas en los mecanismos subyacentes en la ruptura en humanos.

Aunque el mecanismo de ruptura en este modelo animal puede diferir considerablemente del que se da en el hombre, los experimentos son indudablemente de gran valor en el desarrollo de nuevas terapias. En caso de confirmarse el papel crucial del AT2 en el proceso de cicatrización del miocardio en el hombre, las estrategias destinadas a bloquear los receptores AT1 y a dejar la AII disponible para actuar sobre los AT2 podrían ser de utilidad en humanos. En la actualidad se están realizando estudios al respecto que permitirán aclarar estos interrogantes. Asimismo, es probable que los agonistas del AT2 puedan también ser de utilidad. No obstante, debido a que la ruptura de miocardio en el hombre rara vez ocurre luego de la primera semana, dichas terapias afectarían más el procesamiento de remodelamiento tardío que la incidencia de ruptura ventricular.

Mientras tanto, la mejor alternativa disponible para descender la incidencia de ruptura es la terapia de reperfusión, evitar fármacos que interfieran con la cicatrización -esteroides y antiinflamatorios no

esteroides- y reducir el estrés de la pared con fármacos hipotensores y que disminuyen la activación neurohormonal. Los betabloqueantes y los IECA que reducen la mortalidad posinfarto precoz y tardía, pueden actuar mediante la disminución del riesgo de ruptura pero la información en este sentido es limitada

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de las siguientes estrategias es de más utilidad en la prevención de la ruptura del miocardio posinfarto?**

*A. Agonistas del receptor AT1 de angiotensina.*

*B. Agonistas del receptor AT2 de angiotensina.*

*C. Corticoides.*

*D. Antiinflamatorios no esteroides*

[Respuesta Correcta](#)

## EVALUAN LA UTILIDAD DE NUEVOS PROCEDIMIENTOS NO INVASIVOS EN LA DETECCIÓN DE LA ARTERIOSCLEROSIS

California, EE.UU.

**El desarrollo de anticuerpos específicos contra partículas de lípidos oxidadas abre un nuevo rumbo en la detección y cuantificación de las lesiones de arteriosclerosis .**

*American Journal of Cardiology 90(Suppl):22L-27L, Nov 2002*

**Autor:**

Tsimikas S

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Cardiovascular Diseases, Department of Medicine, University of California, San Diego, California, EE.UU.

**Título original:**

[Noninvasive Imaging of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Atherosclerotic Plaques with Tagged Oxidation-Specific Antibodies]

**Título en castellano:**

Estudios por Imágenes no Invasivos con Anticuerpos Específicos para la Identificación de Lipoproteínas de Baja Densidad Oxidadas en Placas Ateroscleróticas

### Introducción

Los avances recientes en biología vascular han enseñado que la pared del vaso es más importante que su luz en la evolución clínica, especialmente en la incidencia de infarto de miocardio.

Por este motivo se han desarrollado numerosos procedimientos que permiten conocer el estado de la pared vascular. Algunos de ellos -tomografía óptica y ultrasonografía intracoronaria- son invasivos y no distinguen con precisión las características de la placa de ateroma. Por su parte, la detección no invasiva de lesiones arterioscleróticas ricas en lípidos -más aplicable a pacientes asintomáticos con riesgo elevado- no es clínicamente posible en la actualidad. La angiografía con rayos X (luminograma) sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de la arteriosclerosis pero no identifica directamente las alteraciones en la pared vascular.

Los autores desarrollaron un nuevo procedimiento que involucra la detección de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas (LDLOx) en la pared vascular.

Numerosos estudios anatomopatológicos demostraron que las placas vulnerables a la ruptura tienen grandes cantidades de lípidos extracelulares, ricos en LDLOx. Es por ello que esta técnica podría ser de valor no sólo para detectar la magnitud del proceso sino para identificar lesiones con mayor predisposición a la ruptura.

### **Importancia de las LDL<sup>ox</sup> en la arteriosclerosis humana**

Existe evidencia experimental sustancial que avala la teoría de que las lipoproteínas modificadas por oxidación contribuyen al desarrollo y a la progresión de la lesión arteriosclerótica.

Según esta hipótesis, cuando las LDL plasmáticas entran en la pared arterial son preferentemente retenidas en determinadas áreas donde sufren oxidación por productos metabólicos tóxicos y enzimas (peróxidos lípidos, radicales libres de oxígeno, lipooxigenasa) de células vasculares como macrófagos, células del endotelio y células de músculo liso vascular. Los macrófagos derivados de los monocitos circulantes captan las LDL<sup>ox</sup> mediante receptores de depuración, fenómeno que conduce a su transformación en células espumosas, característica patognomónica de las lesiones de ateroma incipientes. La acumulación de estas células y de lípidos extracelulares, favorecida por el fenómeno inflamatorio subyacente, culmina con la progresión y desestabilización de las lesiones.

Ahora se sabe con certeza que existen LDL<sup>ox</sup> en las placas de ateroma *in vivo*, tanto en el hombre como en animales. De hecho, las LDL que se remueven de dichas placas tienen las propiedades físicas, químicas, inmunológicas y biológicas de las LDL<sup>ox</sup>. Los anticuerpos monoclonales contra epitopes de las LDL<sup>ox</sup> marcan dichas lesiones. Más aun, se han detectado autoanticuerpos contra epitopes de las LDL<sup>ox</sup> lo cual revela su elevada antigenicidad.

Las LDL<sup>ox</sup> tienen múltiples propiedades aterogénicas que intervienen desde la formación precoz de la placa hasta su progresión y ruptura. Inducen la expresión de moléculas de adhesión y de factores quimiotácticos para monocitos, estimulan la expresión de genes proinflamatorios y de factores de crecimiento, originan disfunción del endotelio, agregación plaquetaria y formación de trombos. En la desestabilización de la placa de ateroma también participa la mayor expresión de metaloproteinasas.

Estudios anatomopatológicos en humanos revelaron que la mayoría de los síndromes coronarios agudos son consecuencia de placas coronarias con remodelamiento y un nivel elevado de inflamación, fenómenos que se asocian con debilitamiento, adelgazamiento y ruptura de la capa fibrosa que cubre una gran cantidad de lípidos extracelulares (por lo general representan más del 40% del volumen de la placa). Los estudios *post mortem* revelaron que el colesterol oxidado, los ésteres de colesterol y los fosfolípidos con sus productos de degradación están presentes en la matriz de lípidos de la placa. Además se ha visto que el nivel de LDL<sup>ox</sup> en plasma se correlaciona con la magnitud de la disfunción endotelial, con el espesor de la media e íntima de la carótida, con la liberación de LDL<sup>ox</sup> luego de la ruptura de la placa y con el desarrollo de síndromes coronarios agudos.

Asimismo, se vio que la terapia con estatinas reduce el nivel de LDL<sup>ox</sup> en las placas de carótida. Por lo tanto, una amplia evidencia apunta al papel crucial de las LDL<sup>ox</sup> en el inicio, la progresión y la desestabilización de las placas de ateroma ricas en lípidos.

**Detección de LDL<sup>ox</sup> en la pared del vaso con anticuerpos específicos** Un marcador ideal debería ser específico para el centro de lípidos de la placa, macrófagos o trombo, debería poder identificar lesiones en todos los vasos clínicamente relevantes y debería brindar información sobre progresión y regresión, predecir eventos y tener valor pronóstico. Además debería poseer elevada sensibilidad y especificidad y debería poder formar parte de un equipo para uso rápido y sencillo. La mayoría de los marcadores analizados con anterioridad no fueron de utilidad por su baja especificidad y por su baja captación *in vivo* por las placas de ateroma.

**Especificidad *in vivo* del MDA2, un prototipo de anticuerpo específico de oxidación** Las LDL<sup>ox</sup> son inmunogénicas y ello permitió el desarrollo de una serie de anticuerpos humanos y murinos monoclonales dirigidos contra epitopes de las LDL<sup>ox</sup>. El MDA2 es un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra malondialdehído (MDA)-LDL, un epítopo característico de las LDL<sup>ox</sup>. Selectivamente marca los residuos de lisina del MDA en las células espumosas y en los depósitos extracelulares de lípidos. El MDA2 no se une a las LDL nativas ni a las lipoproteínas de alta densidad o de muy baja densidad. En experimentos en ratones y conejos hipercolesterolémicos se comprobó que el MDA2 es altamente selectivo, tiene elevada especificidad y es rápidamente captado por las lesiones ricas en lípidos oxidados. La inyección de MDA2 marcado con <sup>125</sup>I se asocia con la captación específica por las lesiones, casi 20 veces más alta que la captación por tejido normal.

**La captación del anticuerpo permite la cuantificación de la arteriosclerosis** La capacidad de establecer la magnitud de la enfermedad es una característica importante de cualquier procedimiento no invasivo.

Además, sería de gran ayuda para monitorear la respuesta al tratamiento. En ratones y conejos hipercolesterolémicos, señalan los autores, existe una correlación significativa entre la captación aórtica de MDA con <sup>125</sup>I y las mediciones de magnitud de las lesiones.

**Los anticuerpos específicos son captados preferentemente por placas ricas en lípidos y no por lesiones en regresión o ricas en colágeno** Los autores trabajaron con la teoría de que la captación *in vivo* del MDA con <sup>125</sup>I estaría reducida luego de la progresión o regresión de las placas. Estudios en ratones mostraron que la cuantificación de la arteriosclerosis mediante este método se correlaciona con el área de superficie y con el peso de la aorta durante la progresión de las lesiones. En cambio, durante la intervención antioxidante o hipocolesterolémica, la depleción de las LDLOx parece ser una medición más sensible de regresión precoz, en comparación con los parámetros físicos de regresión, como las dimensiones de la placa.

Los estudios inmunohistoquímicos comparativos de lesiones expuestas a dietas que estimulan la regresión confirmaron que, aunque persistían lípidos neutros esencialmente en la forma de cristales de colesterol no solubilizados luego de 6 meses de tratamiento, la marcación de LDLOx era prácticamente ausente. Los hallazgos preliminares sugieren que durante la etapa de regresión, concomitantemente con la depleción de las LDLOx, ocurre una reducción de los macrófagos y células espumosas y un aumento en las células de músculo liso vascular y contenido de colágeno.

#### **Centellografía en cámara gamma con MDA2 marcado con <sup>99</sup>Tc**

La señal obtenida en la aorta abdominal y torácica de conejos Watanabe con hiperlipidemia hereditaria se corresponde bien con las áreas que tienen lesiones particularmente amplias. Los resultados demuestran que la técnica podría ser de utilidad para la detección y cuantificación no invasiva de la enfermedad arteriosclerótica.

#### **Anticuerpos humanos específicos de oxidación**

La utilización de anticuerpos humanos o sus fragmentos se asocia con la ventaja potencial de menor inducción de efectos adversos al reducirse su capacidad inmunogénica, en comparación con los anticuerpos murinos. Este abordaje podría permitir el estudio seriado de las lesiones con la finalidad de "vigilar" su evolución.

En virtud de que las LDLOx autólogas son inmunogénicas y que los pacientes con arteriosclerosis tienen niveles detectables de anticuerpos circulantes contra dichas LDLOx, los autores crearon mediante ingeniería genética autoanticuerpos monoclonales humanos hacia las LDLOx. Los experimentos permitieron seleccionar varios fragmentos Fab de anticuerpos humanos monoclonales con propiedades inmunogénicas y biológicas similares a las de los MDA2. El IK17 es el prototipo de estos anticuerpos humanos, se une con gran afinidad al LDL-MDA y a las LDL oxidadas con cobre pero no a las LDL nativas.

La fijación con IK17 en lesiones avanzadas muestra un patrón distintivo que sugiere cierta predilección por el centro necrótico y es captado selectivamente *in vivo* por las placas de ateroma.

Debido a que la secuencia del ADN de este anticuerpo se conoce, puede producirse en grandes cantidades para acoplarse a marcadores que se utilizan habitualmente en los estudios por imágenes. A su vez, el IK17 inhibe la captación de las LDLOx y de las células apoptóticas por los macrófagos, fenómeno que podría tener consecuencias terapéuticas importantes.

#### **Conclusiones y perspectivas futuras**

En conjunto, la evidencia indica la posibilidad de la detección, identificación y cuantificación de las lesiones arterioscleróticas *in vivo*. La investigación futura deberá establecer la utilidad de estos nuevos procedimientos en la identificación de placas vulnerables, comentan por último los autores.

### **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál es el anticuerpo humano que se podría utilizar para la detección de las lesiones de ateroma?**

**A. MDA2.**

**B. MDA1.**

**C. No existe ningún anticuerpo humano que pueda ser utilizado con**

**D. IK17.**

[Respuesta Correcta](#)

## EVALUAN EL ANTAGONISMO DE LA ALDOSTERONA EN LA FUNCION DIASTOLICA

Varese, Italia.

**En pacientes con hipertensión, el antagonismo de la aldosterona se asocia con mejoría considerable de los parámetros de función diastólica, independientemente del control de la presión arterial.**

*Hypertension* 40:647-652, Nov 2002

### **Autores:**

Grandi AM, Imperiale D, Santillo R y colaboradores

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Department of Clinical and Biological Sciences, University of Insubria, Varese, Italia.

### **Título original:**

[Aldosterone Antagonist Improves Diastolic Function in Essential Hypertension]

### **Título en castellano:**

El Antagonismo de la Aldosterona Mejora la Función Diastólica en Sujetos con Hipertensión Esencial

### **Introducción**

El remodelamiento cardíaco en la hipertensión esencial se caracteriza por hipertrofia de los miocitos y mayor fibrosis intersticial como consecuencia de la mayor síntesis del colágeno y de su degradación igual o menor. El mayor contenido de colágeno interviene en forma crucial en el desarrollo de la alteración funcional diastólica del ventrículo izquierdo (VI) al afectar la relajación y la rigidez. Estudios experimentales mostraron el papel central de la aldosterona en la fibrosis cardíaca. Esta acción profibrótica -independiente del incremento de la presión arterial- puede evitarse con el uso de bloqueantes de los receptores de aldosterona.

En este trabajo, los autores evalúan la hipótesis de que el antagonista de la aldosterona -canrenona- puede mejorar la función diastólica del VI en pacientes con hipertensión esencial.

El estudio prospectivo, aleatorizado y controlado incluye pacientes con hipertensión y disfunción diastólica del VI definida según criterios de la ecocardiografía digitalizada modo M. Con la finalidad de distinguir los efectos atribuibles al descenso de la presión arterial, el estudio se dividió en dos partes. En la primera fase, los enfermos recibieron drogas antihipertensivas durante 6 meses, período luego del cual se realizó el segundo control. En una etapa posterior, la mitad de los pacientes fueron asignados a canrenona y 6 meses después se efectuó la tercera evaluación.

### **Métodos**

Los 34 participantes presentaban hipertensión esencial y no habían recibido tratamiento antihipertensivo con anterioridad.

Los pacientes no tenían evidencia de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o patología valvular o congénita. Tampoco presentaban enfermedades sistémicas, diabetes o patologías del tejido conectivo que, *per se*, pueden inducir cambios estructurales y funcionales en el VI. La mediana de edad de los 34 enfermos fue de 56 años.

Luego de la evaluación basal todos los enfermos iniciaron tratamiento con 20 mg diarios de enalapril o 5 mg por día de ramipril. Fueron controlados en forma mensual. En dicha oportunidad y en caso de no haberse logrado el control esperado de la presión arterial se agregó un antagonista cálcico y, por último, hidroclorotiazida.

Durante la segunda fase la mitad de los pacientes recibió 50 mg diarios de canrenona. Los restantes continuaron con el mismo esquema de la etapa previa.

### **Resultados**

El diámetro de fin de diástole del VI fue normal (< 56 mm) en todos los enfermos. Dos pacientes presentaron remodelamiento concéntrico (índice de masa del VI normal y espesor relativo de la pared de más de 0.45), 32 enfermos tenían hipertrofia concéntrica (índice de masa de más de 50 g/m<sup>2</sup>, en hombres, o de más de 47 g/m<sup>2</sup>, en mujeres, y espesor de la pared superior a 0.45). Todos los participantes presentaban función sistólica normal y, por definición, disfunción diastólica -índice pico

de elongación del diámetro del VI  $< 3.6 \text{ segundos}^{-1}$  e índice pico de adelgazamiento de la pared posterior  $< 8.4 \text{ cm/s}$ .

Durante la segunda evaluación, la presión arterial había descendido en todos los casos. El índice de masa del VI se redujo significativamente por disminución del espesor de la pared posterior y del tabique sin cambios en el diámetro de fin de diástole.

El grupo asignado a canrenona no fue distinto del resto de la cohorte en edad, índice de masa corporal, presión continua de 24 horas, frecuencia cardíaca y características morfológicas y funcionales del VI.

En la tercera evaluación y al considerar la cohorte global, el índice de masa del VI descendió sustancialmente y los parámetros diastólicos mejoraron.

La presión arterial de 24 horas, la frecuencia cardíaca y los niveles de potasio y creatinina no fueron distintos en el grupo asignado a canrenona y en el grupo control. La concentración plasmática de renina y aldosterona sólo se incrementó significativamente en los pacientes tratados con canrenona.

El diámetro de fin de diástole no se modificó en ninguno de los grupos y el índice de masa del VI descendió en todos los enfermos en forma similar.

En relación con la funcionalidad diastólica, el índice pico de alargamiento o elongación del diámetro del VI sólo se incrementó considerablemente en el grupo asignado a canrenona, mientras que el índice pico de adelgazamiento de la pared aumentó sustancialmente en ambos grupos. El porcentaje de cambio en ambos parámetros, desde la segunda evaluación hasta la tercera, fue significativamente más marcado en el grupo asignado a canrenona.

En cambio, el tiempo de relajación isovolumétrica y el tiempo de desaceleración E disminuyeron en ambos grupos aunque en forma más marcada en sujetos tratados con canrenona.

Se comprobó un efecto significativo atribuible al tratamiento con canrenona en todos los parámetros diastólicos. Las modificaciones en los índices diastólicos no se correlacionaron con los cambios en el índice de masa del VI.

### **Discusión**

Según los autores, éste es el primer trabajo que evalúa el efecto del antagonismo de la aldosterona sobre la función diastólica del VI en pacientes con hipertensión esencial. Los criterios empleados para definir alteración funcional diastólica se consideran seguros y específicos para distinguir función diastólica normal o anormal.

El hallazgo más importante fue la comprobación de la mejoría en los índices diastólicos en pacientes tratados con canrenona. El efecto favorable no fue atribuible al control de la presión arterial ni a las modificaciones en el índice de masa del VI que se modificaron en forma semejante en ambos grupos.

En conclusión, en pacientes con hipertensión esencial, una baja dosis de un antagonista de la aldosterona mejora la funcionalidad diastólica del VI.

### **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál es el mecanismo por el cual los antagonistas de la aldosterona mejoran la diástole del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión esencial?**

- A. Reducción de la presión arterial.*
- B. Reducción del índice de masa del ventrículo.*
- C. No son eficaces en este sentido.*
- D. Mejoran directamente los parámetros de funcionalidad*

[Respuesta Correcta](#)

## ESTABLECEN EL EFECTO DEL ACIDO FOLICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA

Nueva Zelanda.

**El ácido fólico, en dosis de 0.2 mg o 2 mg por día, reduce la concentración de homocisteína en plasma; el efecto de la dosis más alta es muy superior.**

**European Heart Journal 23:1509-1515, Oct 2002**

### **Autores:**

Hunt D, MacMahon S, Neal B y colaboradores del *PACIFIC Study Group*

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Institute for International Health, University of Sydney, Australia, y otros centros colaboradores de Australia y Nueva Zelanda

### **Título original:**

[Dose-Dependent Effects of Folic Acid on Plasma Homocysteine in a Randomized Trial Conducted among 723 Individuals with Coronary Heart Disease]

### **Título en castellano:**

Efectos Dependientes de la Dosis de Acido Fólico sobre la Homocisteína del Plasma en 723 Individuos con Enfermedad Coronaria

### **Introducción**

Diversos estudios epidemiológicos han identificado la asociación entre los niveles séricos de homocisteína (HC) y el riesgo de enfermedad vascular oclusiva. La relación se observa en un amplio espectro de concentraciones habituales de HC y parece ser independiente de otros factores convencionales de riesgo. Un estudio reciente sugirió que el descenso sostenido de 1  $\mu\text{mol/l}$  se asocia con aproximadamente un 10% menos de riesgo cardiovascular.

La concentración de HC tiene una relación inversa con la de folato; la administración oral de grandes cantidades de ácido fólico por día (0.5 mg a 5 mg diarios) reduce considerablemente los niveles de HC. Sin embargo, se desconoce el efecto de los pequeños aumentos de ácido fólico que pueden lograrse con una dieta fortificada (alrededor de 0.2 mg por día). Los sujetos con mayor posibilidad de beneficiarse a partir del aporte de ácido fólico son aquellos con enfermedad cardiovascular establecida.

El presente estudio, controlado y aleatorizado, *Prevention with a Combined Inhibitor and Folic Acid in Coronary Heart Disease*, PACIFIC, incluyó a pacientes con antecedente de infarto de miocardio o angina inestable con el objetivo de comprobar el efecto de dos dosis de ácido fólico; simultáneamente se comparó el efecto del inhibidor de la vasopeptidasa, omapatrilat (Op).

### **Métodos**

Los participantes, asistidos en 28 hospitales de Australia y Nueva Zelanda, debían presentar antecedente de infarto agudo de miocardio o internación por angina inestable, fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 40% o más y un riesgo elevado de un nuevo evento isquémico o de muerte por enfermedad coronaria debido a la presencia de factores conocidos de riesgo (65 años o más, tabaquismo, diabetes, antecedente de más de 1 episodio cardiovascular o historia de angina grado 2 o más alto según la *Canadian Cardiovascular Society*).

Antes de la aleatorización, todos los posibles participantes realizaron un período de lavado de 4 semanas. Los sujetos que cumplieron correctamente esta fase fueron asignados, a doble ciego y en un diseño de 3 x 3, a uno de los 3 grupos del brazo pertenecientes al estudio del ácido fólico (2.0 mg, 0.2 mg o placebo), y a uno de los 3 grupos del brazo del Op (20 mg, 40 mg diarios o placebo). Se efectuaron controles al mes y a los 3 y 6 meses posteriores a la aleatorización, con una visita final 1 mes después de la interrupción del protocolo.

El punto primario de evaluación fue el nivel de HC. Se realizó estudio genético para conocer el polimorfismo del gen que codifica la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y se valoró la concentración de folato en suero y en glóbulos rojos, vitamina B<sub>12</sub>, creatinina y colesterol.

### **Resultados**

La cohorte final de análisis estuvo integrada por 723 pacientes, 721 de ellos sobrevivieron hasta los 6 meses de seguimiento. La edad promedio fue de 68 años; el 79% tenía 65 años o más. El 82% era de



sexo masculino. La concentración promedio de HC, folato sérico y folato en glóbulos rojos fue de 11  $\gamma\text{mol/l}$ , 19.2 nmol/l y 754 nmol/l, respectivamente. El 42% de los individuos tenía antecedente de infarto de miocardio, el 28% había sido internado por angina inestable y el 30% presentaba ambos antecedentes. El tiempo promedio transcurrido entre el evento índice y la inclusión en el estudio fue de 6.7 años en enfermos con infarto y de 4.4 años en pacientes con angina de pecho. Al inicio, el 12% recibía complejos polivitamínicos o complejo vitamínico B.

El 94% de los sujetos aleatorizados mantenía el tratamiento inicial a los 6 meses; no se registraron diferencias significativas entre los grupos en el índice de abandono prematuro al estudio. Desde el registro basal hasta los 6 meses se verificó un aumento promedio de 22.2 nmol/l en el nivel de folato en suero en pacientes asignados a la dosis más alta de ácido fólico. En cambio, el incremento fue de 11.2 nmol/l en los asignados a 0.2 mg diarios de ácido fólico. La concentración de folato en glóbulos rojos presentó un ascenso promedio de 759 nmol/l en los pacientes tratados con dosis altas y 283 nmol/l para las dosis bajas. El efecto obtenido con las dosis más altas fue significativamente distinto del logrado con dosis más bajas.

El ácido fólico no tuvo ningún efecto sobre la concentración de vitamina B<sub>12</sub>, colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad o creatinina.

Durante los 6 meses de estudio, la concentración de HC se redujo en ambos grupos activos respecto del placebo. La reducción fue de 1.8  $\gamma\text{mol/l}$  en promedio en el grupo asignado a 2.0 mg de ácido fólico *versus* 1.2  $\gamma\text{mol/l}$  en los tratados con 0.2 mg de ácido fólico (diferencia de 0.6  $\gamma\text{mol/l}$ ,  $p = 0.01$ ).

Se registró un descenso mucho más notorio en la concentración de HC en los individuos con niveles basales más altos ( $p < 0.001$ ).

No hubo diferencias en la respuesta atribuibles al nivel de folato en glóbulos rojos, vitamina B<sub>12</sub>, suplementos de vitaminas, edad o sexo. Asimismo, no se constató interacción significativa entre el efecto del tratamiento y el polimorfismo del gen de la MTHFR aunque el genotipo T/T fue el que se asoció con mayor nivel basal de HC respecto de los genotipos T/C y C/C.

Ambas dosis de ácido fólico fueron eficaces en la reducción de la concentración de HC. En cambio, los pacientes asignados a placebo presentaron una elevación promedio de 0.7  $\gamma\text{mol/l}$ , fenómeno que pareció atribuirse al tratamiento simultáneo con Op, dado que los niveles de HC ascendieron significativamente en los pacientes que recibieron este fármaco, en comparación con placebo.

### **Discusión**

El estudio confirma que el aporte de folato en dosis de 0.2 mg y 2 mg por día reduce la concentración plasmática de HC en pacientes con alto riesgo cardiovascular. En virtud de las observaciones, las estrategias preventivas futuras deberían contemplar la mayor fortificación posible de los alimentos en la población general y el aporte farmacológico adicional para individuos de alto riesgo.

### **Autoevaluación de Lectura**

**¿Qué dosis diaria de ácido fólico es recomendable en pacientes con alto riesgo cardiovascular?**

- A. 0.1 mg.
- B. 0.2 mg.
- C. 2 mg.
- D. 0.05 mg.

[Respuesta Correcta](#)

---

## EFECTOS DE LA ISQUEMIA SOBRE LA FUNCION DEL VENTRICULO DERECHO

Oak, EE.UU.

**La disfunción del ventrículo derecho asociada con isquemia produce compromiso hemodinámico significativo.**

*Journal of the American College of Cardiology* 40(5):841-853, Sep 2002

**Autor:**

Goldstein JA

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Cardiology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, EE.UU.

**Título original:**

[Pathophysiology and Management of Right Heart Ischemia]

**Título en castellano:**

Fisiopatología y Tratamiento de la Isquemia del Corazón Derecho

### **Introducción**

Sobre la base de los primeros estudios experimentales acerca de la función del ventrículo derecho (VD), durante muchos años se consideró que la contracción de la cámara no era importante en el mantenimiento de la circulación. Sin embargo, señala el autor, la importancia de los profundos efectos hemodinámicos de la disfunción sistólica del VD se hizo evidente con la descripción del infarto ventricular derecho (IVD) severo. Este tipo de IVD está asociado con el infarto miocárdico agudo (IAM) transmural inferoposterior del ventrículo izquierdo (VI). Estudios no invasivos demostraron disfunción isquémica del VD caracterizada por dilatación de la cámara y anomalías en la motilidad de la pared libre del VD (PLVD) en el 40% al 50% de los pacientes con IAM inferior. Los afectados por IVD grave desarrollan un síndrome hemodinámico que cursa con insuficiencia cardíaca derecha importante, pulmones limpios y gasto cardíaco deficiente a pesar de mantener la función sistólica del VI intacta. Aunque la disfunción isquémica aguda del VD puede producir compromiso hemodinámico asociado con mayor morbilidad y mortalidad intrahospitalaria, la mayoría de los casos manifiestan mejoría hemodinámica temprana y recuperación tardía de la función del VD.

En la presente reseña el autor analiza los conocimientos actuales respecto de la fisiopatología, de la evolución natural y del tratamiento clínico de la disfunción isquémica del corazón derecho.

### **Mecánica del VD y demanda y suministro de oxígeno**

En condiciones fisiológicas, la presión y el flujo sistólico del VD son generados por el acortamiento y la contracción de la PLVD hacia el tabique desde el vértice. La PLVD contiene menos masa miocárdica y experimenta menor carga y poscarga, por lo que la demanda de oxígeno es inferior. La perfusión del VD es más favorable debido a un sistema de suplemento doble. Además, debido a que la PLVD es más delgada, desarrolla menor presión intramiocárdica durante la sístole y soporta menos presión intracavitaria en la diástole, recibe una perfusión transmural relativamente homogénea en sístole y diástole en condiciones fisiológicas y con perfusión colateral durante la oclusión de la coronaria derecha (CD). Las características anatómicas de la circulación del VD le confieren una mayor capacidad de reserva anatómica que permite el mantenimiento de la perfusión.

### **Compromiso coronario en el IVD**

Aunque la oclusión proximal de la CD es el factor generalmente responsable del IVD, algunos pacientes no desarrollan disfunción ventricular, mientras que otros experimentan IVD ante oclusiones más distales. Aunque la proximidad de la oclusión y su relación con la perfusión de la PLVD se correlaciona con la presencia de IVD -o con su ausencia- en la mayoría de los casos, existen excepciones en las que la oclusión proximal no produce disfunción isquémica, fenómeno atribuible a la restitución de la perfusión de la PLVD. En la oclusión distal, la disfunción isquémica está asociada con la alteración del flujo ventricular debido a la presencia de trombos o de estenosis.

Ocasionalmente, el IVD aislado puede producirse por la oclusión de una CD no dominante o por el compromiso selectivo de las ramas que irrigan el VD durante procedimientos de revascularización percutáneos.

### **Efectos de la disfunción sistólica y diastólica del VD**

La oclusión proximal de la CD compromete la perfusión de la PLVD, fenómeno que induce disquinesia y depresión global de la función del VD. La disfunción sistólica del VD disminuye la precarga del VI lo que conduce a la disminución del gasto cardíaco a pesar de la contractilidad intacta del VI. La disfunción diastólica biventricular contribuye al compromiso hemodinámico asociado con isquemia aguda del corazón derecho. La contracción deprimida del VD produce su dilatación, mientras que la isquemia compromete su relajación. Por lo tanto, el VD isquémico se encuentra rígido y se dilata precozmente en la diástole. Con la progresión del proceso de llenado, el VD no distensible produce un patrón de elevación rápida de la presión diastólica. La disfunción diastólica del VD afecta negativamente las propiedades diastólicas del VI mediante la alteración de la posición del tabique y la elevación de la presión intrapericárdica. La dilatación aguda del VD y el incremento de la presión diastólica de la cámara desplazan el tabique interventricular hacia el VI, afectando su distensibilidad y limitando su llenado. La dilatación abrupta del VD con un pericardio no distensible eleva la presión intrapericárdica. La restricción pericárdica afecta la distensibilidad y el llenado de ambos ventrículos, de manera directa y mediante la acentuación de los efectos adversos de las interacciones ventriculares.

### **Factores determinantes de la función del VD en el IVD grave**

A pesar de la falta de motilidad de la PLVD, se genera una onda sistólica deprimida mediante contribuciones contráctiles provenientes del VI transmitidas a través de interacciones sistólicas mediadas por el tabique. La conducta sistólica del tabique depende del gradiente transtabique instantáneo. La función global del VD está influenciada por la extensión del trastorno mecánico impuesto por la PLVD disquinética. Por otra parte, los segmentos disinérgicos deben alcanzar su máxima longitud sistólica para que los segmentos activos puedan generar trabajo efectivo. La PLVD disquinética debe ser distendida mediante interacciones interventriculares que reducen sus contribuciones a la función de ambos ventrículos. Las acciones compensatorias derivadas de la contracción del VI se acentúan por los efectos deletéreos de las funciones septal y del VI deprimidas. La disfunción contráctil de VI y del tabique exacerba el compromiso hemodinámico asociado con el IVD. En contraste, la estimulación inotrópica mejora la contracción septal y del VI, así como la función del VD mediante el incremento de las interacciones sistólicas compensatorias.

### **Papel compensador de la contracción auricular derecha**

El incremento de la actividad de la aurícula derecha (AD) es un importante mecanismo compensador que optimiza la función del VD y por ende mejora el gasto cardíaco. En el IVD atribuible a oclusiones que comprometen el VD, la disfunción diastólica del VD incrementa la precarga y la poscarga de la AD, fenómeno que aumenta la contractilidad de la aurícula. Por otra parte, las oclusiones de la CD más proximales que comprometen VD y AD producen depresión isquémica de la función auricular. En caso de disfunción aguda del VD, la pérdida del transporte de la AD debido a depresión isquémica de la contractilidad auricular o disincronía de la AD precipita mayor compromiso hemodinámico. La disfunción de la AD disminuye su llenado, fenómeno que altera la función sistólica del VD con el consiguiente descenso de la precarga del VI y del gasto cardíaco. Las intervenciones que aumentan el llenado ventricular reducen el grado de estiramiento sistólico en la zona disquinética y la magnitud del acortamiento isovolumétrico en la zona no isquémica, reduciendo la disinerjia y mejorando la función ventricular. La depresión de la contractilidad de la AD deteriora aun más la función del VD debido a la reducción absoluta de la precarga. Por otra parte, el retorno venoso, que depende de la presión en la AD, se ve afectado ante la relajación alterada en una AD deprimida. La mayor carga sobre la AD impuesta por el VD insuficiente y dilatado incrementa la demanda de oxígeno de la aurícula cuando los efectos compresivos de la mayor presión de llenado tienden a disminuir la perfusión transmural.

### **Trastornos del ritmo y reflejos asociados con el IVD**

El bloqueo auriculoventricular (AV) de alto grado y la bradicardia e hipotensión sin bloqueo AV frecuentemente complican el IAM inferior, han sido atribuidos a los efectos de la isquemia en el nódulo AV y a reflejos cardioinhibitorios provenientes de la pared posteroinferior del VI. Hallazgos recientes revelaron que la bradicardia e hipotensión y el bloqueo AV son más frecuentes en pacientes con oclusión proximal de la CD productora de isquemia en las cámaras derechas y en la pared posteroinferior del VI. Los hallazgos también sugieren que el corazón derecho isquémico podría desencadenar reflejos cardioinhibitorios y vasodilatadores. Por otra parte, los pacientes con IVD tienden a experimentar taquiarritmias ventriculares. Las taquiarritmias supraventriculares pueden

desarrollarse como consecuencia de infarto, de isquemia, de distensión auricular y de incremento de las presiones auriculares.

### **Historia natural de la disfunción del VD**

Aunque el IVD puede producir efectos hemodinámicos importantes, arritmias y mayor mortalidad hospitalaria, muchos pacientes manifiestan mejoría clínica espontánea, independientemente de la permeabilidad de la arteria afectada. La función global del VD puede restablecerse en semanas, con recuperación de la fracción de eyección del VD a niveles casi normales en 3 a 12 meses. Esta historia natural favorable contrasta notablemente con los efectos de la oclusión coronaria en la función VI. La evidencia indica que la recuperación espontánea de la función del VD a pesar de la oclusión crónica de la CD es atribuible a las características más favorables del suministro y de la demanda de oxígeno en general y a los efectos de la circulación colateral en particular. En sujetos con oclusión proximal crónica de la CD, la función del VD se mantiene en reposo y aumenta apropiadamente durante el esfuerzo. Por otra parte, la resistencia relativa de la PLVD al infarto es atribuible a las características más favorables del suministro y de la demanda de oxígeno.

### **Efectos de la reperfusión en la disfunción del VD**

La isquemia aguda del VD contribuye a la morbilidad y mortalidad tempranas. La evidencia indica que la reperfusión en la hora posterior a la oclusión arterial mejora inmediatamente la función de la PLVD y del VD. La reperfusión efectuada luego de 4 a 8 horas de isquemia también produce mejoría inmediata de la función ventricular, aunque de menor magnitud. La recuperación mediada por la reperfusión está asociada con excelentes resultados clínicos. En contraste, la imposibilidad de restaurar el flujo en las principales ramas que irrigan el VD se asocia con falta de recuperación de la función del VD y con compromiso hemodinámico refractario. Por otra parte, algunos estudios con trombolíticos sugieren que la función del VD mejora sólo en presencia de CD permeable. Aunque la trombolisis produce efectos favorables en la función del VD y en la mortalidad en pacientes con IVD, estos casos pueden ser resistentes a la recanalización fibrinolítica debido a la oclusión proximal de la CD.

### **Complicaciones mecánicas asociadas al IVD**

Los pacientes con IVD agudo pueden experimentar las complicaciones mecánicas del IAM. La ruptura del tabique ventricular es un evento particularmente nefasto en el VD disfuncional. El cortocircuito de izquierda a derecha resultante reduce el gasto cardíaco efectivo del VI, precipita el edema pulmonar y eleva la presión y la resistencia pulmonares. Estos efectos exacerban la disfunción del VD y el bajo gasto cardíaco asociado con el IVD. La dilatación del corazón derecho y la elevación de la presión diastólica asociadas con la isquemia pueden conducir a un foramen oval permeable, fenómeno que precipita el cortocircuito de derecha a izquierda. La regurgitación tricuspídea también complica el IVD, que se desarrolla como consecuencia de la disfunción o de la ruptura de los músculos papilares o por dilatación del anillo valvular. La regurgitación valvular acentúa la sobrecarga en el corazón derecho, fenómeno que exacerba el bajo volumen sistólico y empeora la congestión venosa sistémica.

### **Presentaciones clínicas y evaluación**

Aunque aproximadamente el 50% de los sujetos con IAM transmural inferoposterior evidencian compromiso del VD en la evaluación ecocardiográfica, con frecuencia el IVD es silencioso, y sólo el 25% de los afectados desarrollan manifestaciones clínicas evidentes. La evaluación física provee detalles importantes respecto de los efectos hemodinámicos del IVD y que comprenden incremento de la presión media de la AD (mayor de 10 mmHg), pulso paradójico y signo de Kussmaul. Los pacientes con IVD severo con preservación de la función del VI pueden estar hemodinámicamente compensados, presentar presión venosa yugular elevada con pulmones limpios, presión arterial normal y perfusión intacta. La auscultación puede revelar la existencia de un tercer o cuarto ruido, indicativo de disfunción diastólica. La auscultación de un soplo holosistólico sugiere el desarrollo de ruptura septal o de regurgitación tricuspídea.

Por otra parte, la radiografía de tórax no es particularmente útil en el IVD. Aunque la elevación del segmento ST y la pérdida de la onda R en las derivaciones derechas son indicadores sensibles de IVD no son predictivos de la magnitud de la disfunción del VD ni de su impacto hemodinámico. La ecocardiografía bidimensional es la herramienta más útil para delinear la presencia y la gravedad del IVD. El procedimiento evidencia la disfunción de la pared libre, la depresión de la función global del VD, la magnitud de la dilatación ventricular y el desplazamiento del tabique.

### Terapia

El tratamiento se desprende de la fisiopatología descrita. Las estrategias terapéuticas comprenden restablecimiento del ritmo fisiológico, optimización de la precarga ventricular, mejoramiento del suministro y demanda de oxígeno, estimulación inotrópica parenteral en caso de compromiso hemodinámico persistente, reperfusión y sustento mecánico con bomba de contrapulsación intraaórtica y otros dispositivos. Los pacientes con IVD y compromiso hemodinámico responden a la optimización de la precarga ventricular y a la restauración del ritmo fisiológico. En general, debe evitarse el empleo de vasodilatadores y diuréticos, mientras que algunos casos pueden requerir estimulación inotrópica.

### Autoevaluación de Lectura

**¿Qué porcentaje de pacientes con infarto ventricular derecho desarrollan manifestaciones hemodinámicas?**

A. 25%

B. 50%

C. 75%

D. 10%

[Respuesta Correcta](#)

---

## CAUSAS Y TRATAMIENTO DE LA DISFUNCION VENTRICULAR DIASTOLICA

Charleston, EE.UU.

**Los autores analizan los diversos factores miocárdicos que pueden asociarse con insuficiencia diastólica y comentan las posibilidades actuales de tratamiento.**

*Circulation* 105:1503-1508, 2002

#### **Autor:**

Zile MR y Brutsaer DL

#### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Cardiology, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, The Gazes Cardiac Research Institute and the Ralph H. Johnson Department of Veterans Affairs Medical Center, Charleston, EE.UU.

#### **Título original:**

[New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part II. Causal Mechanisms and Treatment]

#### **Título en castellano:**

Nuevos Conceptos en Disfunción e Insuficiencia Cardíaca Diastólica: Parte II. Mecanismos Causales y Tratamiento

La insuficiencia cardíaca diastólica (ICD) es común y causa alteraciones significativas en el pronóstico de estos pacientes. En este artículo, los autores describen los mecanismos que participan en la ICD y las estrategias actuales de tratamiento.

#### **Mecanismos responsables de la disfunción diastólica**

Los mecanismos que causan anomalías en la función diastólica pueden clasificarse en intrínsecos del miocardio y en extramiocárdicos. Los primeros, a su vez, pueden depender del cardiomiocito o de la matriz extracelular que rodea dichas células y que activa la producción de neurohormonas.

#### **Cardiomiocito**

Las alteraciones de las células cardíacas que conducen a la ICD incluyen anomalías en los canales del sarcolema responsable de la salida de calcio desde el citosol-intercambio de sodio y

calcio y bomba de calcio; anomalías en la recaptación del calcio por el retículo sarcoplásmico (RSCa) por menor función de la RSCa ATPasa, y por cambios en la fosforilación de proteínas que modifican la función de dicha bomba.

Cualquiera de las alteraciones mencionadas se asocia con aumento diastólico del calcio en el citosol, prolongación de la corriente de calcio y entecimiento de la declinación de la concentración de calcio en el citosol. Estos cambios ocurren durante la enfermedad cardíaca y originan anomalías en la relajación activa y en la rigidez pasiva.

Las proteínas contráctiles del miofilamento consisten en miosina y finos filamentos de actina. Además, existe un complejo de proteínas regulatorias unido a la actina e integrado por tropomiosina y troponina (Tn) T, C e I. Durante la relajación se requiere hidrólisis del ATP para la separación de la miosina de la actina, para la disociación del calcio de la Tn-C y para el secuestro activo de calcio por el RS. Cualquier modificación en estos pasos puede alterar la función diastólica. Por lo tanto, la relajación es un proceso que consume energía y que requiere que los productos necesarios para la hidrólisis del ATP (ADP y fósforo inorgánico) permanezcan bajos y en la relación adecuada ADP/ATP. Cuando se produce un incremento absoluto en la concentración de ADP o de fósforo o cuando se eleva la relación ADP/ATP puede ocurrir disfunción diastólica.

El citoesqueleto del cardiomiocito está compuesto por microtúbulos, filamentos intermedios (desmina), microfilamentos (actina) y proteínas endosarcoméricas (titina, nebulina,  $\alpha$  actinina, miomesina y proteína M). Los cambios en algunas de las proteínas del citoesqueleto alteran la funcionalidad diastólica.

Por ejemplo, los cambios en los isotipos de la titina alteran la relajación y las propiedades elásticas del miocardio. Asimismo, en algunas formas de sobrecarga de presión puede observarse un aumento en la densidad y distribución de los microtúbulos que también alteran las propiedades normales del miocardio.

### **Matriz extracelular**

La matriz está compuesta por 3 elementos importantes: proteína fibrilar -colágeno tipo I y tipo III y elastina-, proteoglucanos y proteínas de la membrana basal -colágeno tipo IV, laminina y fibronectina-. Se supone que el principal integrante de la matriz extracelular que puede intervenir en el desarrollo de la ICD es el colágeno fibrilar.

De hecho, los procesos patológicos que alteran la funcionalidad diastólica también alteran el colágeno fibrilar de la matriz en términos de cantidad, geometría, distribución y grado de entrecruzamiento. También modifican la relación entre colágeno tipo I y colágeno tipo III. Además, el tratamiento de estos procesos se asocia con normalización del colágeno fibrilar. Por último, los experimentos que ocasionan alteración crónica del metabolismo del colágeno se acompañan de alteraciones de la funcionalidad diastólica del ventrículo.

El control regulatorio de la biosíntesis del colágeno y de su degradación consta de tres determinantes mayores: regulación transcripcional por factores físicos, neurohumorales y factores de crecimiento; regulación postranscripcional y degradación enzimática. La síntesis de colágeno se afecta por la precarga y la poscarga, por la activación neurohumoral, incluso por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y por el sistema nervioso simpático y factores de crecimiento. La degradación del colágeno depende de enzimas proteolíticas que incluyen una familia de enzimas dependientes del cinc, las metaloproteinasas de la matriz (MMPs). El balance entre la síntesis y la degradación es el que determina la cantidad total de colágeno en un determinado estado patológico.

### **Activación cardíaca neurohumoral y del endotelio**

La activación aguda y crónica del endotelio y del sistema neurohumoral altera la funcionalidad del ventrículo en diástole.

La activación crónica del SRAA se asocia con aumento del colágeno fibrilar en la matriz y se acompaña de mayor rigidez. La inhibición de dicho sistema evita o revierte la anomalía y por lo general reduce la rigidez del miocardio. La activación o inhibición aguda del sistema neurohumoral o del endotelio también altera la relajación y la rigidez. Los fármacos que se emplean en estas situaciones pueden modificar directamente la función de la célula cardíaca. Por ejemplo, la administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), de un dador directo de óxido nítrico (ON) o de un dador de ON dependiente del endotelio originan declinación de la presión del ventrículo izquierdo y llenado más rápido y completo.

## **Tratamiento**

### **Abordaje general**

No se han efectuado estudios aleatorizados y controlados en pacientes con ICD. Es por ello que las recomendaciones se basan en investigaciones clínicas de series pequeñas de pacientes, en la experiencia clínica y en la fisiopatología. Tampoco se estableció si el tratamiento de la ICD asintomática es beneficioso.

El tratamiento debe estar destinado al alivio de los síntomas, esencialmente mediante la reducción de la presión venosa pulmonar en reposo y durante el ejercicio. En segundo lugar, debería corregir los procesos patológicos que llevaron a la ICD, como enfermedad coronaria, hipertensión o estenosis aórtica.

### **Tratamiento sintomático**

El primer objetivo es descender la congestión pulmonar mediante la reducción del volumen del ventrículo, el mantenimiento de la contracción auricular sincronizada y el aumento de la duración de la diástole por la reducción de la frecuencia cardíaca.

La reducción del volumen puede lograrse con la restricción de agua y sodio o con diuréticos, con el descenso del volumen sanguíneo central (nitratos) y mediante la inactivación neurohumoral. El tratamiento con diuréticos o nitratos debe comenzar a una dosis baja para evitar la hipotensión y la fatiga.

Los estudios básicos y clínicos sugieren que la hipertrofia se asocia con activación del sistema neurohumoral como el SRAA. La terapia debería incluir un IECA, un antagonista de los receptores tipo-1 de angiotensina o antagonistas de la aldosterona. Además de promover la retención de líquidos, la activación neurohumoral puede tener efectos directos sobre los mecanismos celulares y extracelulares que contribuyen con el desarrollo de la falla diastólica. La modulación de dicha activación también puede afectar la actividad de los fibroblastos, la fibrosis intersticial, el manejo intracelular del calcio y la rigidez del miocardio.

Los enfermos con ICD toleran mal la taquicardia. La mayor frecuencia cardíaca origina un aumento en la demanda de oxígeno del miocardio y un descenso en el tiempo de perfusión que puede promover disfunción diastólica isquémica aun en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica. Además, la diástole acortada es causa de relajación incompleta entre los latidos y de mayor presión en relación con el volumen. Los betabloqueantes y algunos antagonistas de los canales del calcio pueden utilizarse para evitar la taquicardia excesiva y producir relativa bradicardia.

Aunque el tratamiento debe ser individualizado, en principio el objetivo es mantener una frecuencia cardíaca en reposo de 60 a 70 latidos por minuto y atenuar su incremento durante el ejercicio.

Los enfermos con ICD tienen escasa tolerancia al ejercicio, durante el cual la presión diastólica se incrementa, el volumen minuto no lo hace en forma paralela y los sujetos experimentan disnea y fatiga. En pacientes con ICD frecuentemente hay una exagerada elevación en la presión sanguínea en respuesta al ejercicio que aumenta la carga del ventrículo izquierdo y empeora aun más la relajación y el llenado.

Los agentes inotrópicos positivos generalmente no se utilizan en estos pacientes porque en ellos la fracción de eyección está conservada. Además, potencialmente tienen la capacidad de empeorar el proceso fisiopatológico que origina la ICD. Sin embargo, pueden ser útiles en el tratamiento agudo del edema pulmonar asociado con la ICD porque aumentan la función del RS, originan mayor y más rápida relajación, aumentan el flujo sanguíneo visceral, incrementan la capacitancia venosa y facilitan la diuresis. Empero, deben usarse con máxima precaución. Por el momento la utilidad del digital en el tratamiento de la ICD no está definida.

**Diferencias en el tratamiento farmacológico de la ICD y de la insuficiencia sistólica** Con algunas excepciones, las mismas drogas se emplean en ambas situaciones. Sin embargo, el esquema de terapia puede ser muy distinto. En la ICD, los betabloqueantes están indicados para reducir la frecuencia cardíaca, aumentar la duración de la diástole y modificar la respuesta hemodinámica al ejercicio. En estos enfermos, a diferencia de aquellos con falla sistólica, no es necesario aumentar lentamente la dosis de estas drogas.

Los diuréticos se utilizan habitualmente en dosis más bajas en pacientes con ICD. El diltiazem, la nifedipina y el verapamilo no tienen lugar en el tratamiento de la IC sistólica pero pueden ser útiles en la ICD.

Los fármacos a utilizarse en el futuro deberían tener la capacidad de mejorar la homeostasis del calcio, atenuar la activación neurohumoral y evitar y revertir la fibrosis. Sin embargo, aún no hay estudios específicos debido en parte a la falta de reconocimiento de la importancia de la ICD aislada.

Sin embargo, en la actualidad se sabe que la ICD es un problema importante y esto seguramente cambiará la manera de abordar la patología en el futuro inmediato. La finalización de tres estudios aleatorizados actualmente en marcha brindará amplia información en relación con el tratamiento y el pronóstico de estos sujetos, señalan finalmente los autores.

### **Autoevaluación de Lectura**

#### **¿Qué mecanismos intervienen en la disfunción ventricular diastólica?**

- A. Alteraciones en la célula cardíaca.*
- B. Anormalidades en la matriz extracelular.*
- C. Activación neurohumoral.*
- D. Todos ellos.*

[Respuesta Correcta](#)