

## ANALIZAN LA IMPORTANCIA DEL INTERVALO QT

Durham, EE.UU.

No sólo los cardiólogos deben estar familiarizados con la medición del intervalo QT en el electrocardiograma, porque muchas drogas de uso habitual son capaces de prolongarlo

**Journal of the American Medical Association** 289(16):2120-2127 Abr 2003

*Autores:*

Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM y Califf RM

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

Duke Center for Education and Research on Therapeutics, Duke Clinical Research Institute, Durham, EE.UU.

*Título original:*

[What Clinicians Should Know About de QT Interval]

*Título en castellano:*

Lo que los Clínicos Deben Saber Acerca del Intervalo QT

### Introducción

El intervalo QT (IQT) en el electrocardiograma (ECG) ha ganado importancia clínica, en primer lugar porque su prolongación puede predisponer a arritmias ventriculares potencialmente letales, conocidas como *torsades de pointes*. Múltiples factores han sido implicados, entre ellos el uso inadecuado de fármacos que prolongan este intervalo, como es el caso del cisapride y la grepafloxacina.

Para reducir el riesgo de *torsades de pointes*, los prestadores de salud deben comprender la importancia del IQT. En el presente artículo se lo describe, se revisa el tratamiento y se evalúa el uso de fármacos prolongan su duración.

### Qué es el IQT y cómo se lo debe medir

El IQT se mide en el ECG desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Es la manifestación electrocardiográfica de despolarización y repolarización ventricular. Esta actividad eléctrica del corazón es mediada por canales, estructuras moleculares complejas en las membranas de las células miocárdicas, que regulan el flujo de iones. El rápido aflujo de iones con cargas positivas (sodio y calcio) resulta en despolarización. Cuando este aflujo es excedido por la salida de iones potasio, ocurre repolarización. El mal funcionamiento de estos canales lleva a un exceso intracelular de iones con carga positiva, lo que prolonga la repolarización ventricular con un IQT prolongado. Se sabe que las mediciones del IQT están sujetas a gran variabilidad por factores biológicos, técnicos o intraobservador e interobservador, lo que puede dificultar la interpretación del ECG. Un gran problema es que muchos clínicos simplemente no saben cómo medir el IQT.

Si bien es una práctica común medir el IQT desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T, esta medición nunca fue estandarizada. Como el IQT se prolonga con frecuencias cardíacas inferiores y se acorta con frecuencias superiores, se han propuesto varias fórmulas para ajustar las variaciones (fórmula de Bazett, corrección de raíz cúbica de Fridericia, ecuación de regresión lineal de Framingham, etc.), ninguna de las cuales fue examinada comparativamente para determinar cuál es la más efectiva para predecir pacientes de riesgo.

Un grupo de expertos en síndrome del QT prolongado (SQTP) reconoció recientemente la carencia de información acerca de cuál es la mejor forma de medir el IQT. Luego de discutir, delinearon las siguientes guías: el IQT se debe medir en forma manual, preferentemente en una de las derivaciones de los miembros que muestre bien el final de la onda T; el IQT se debe medir desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T (incluidas las ondas U si son lo suficientemente grandes como para aparentar unirse a la onda T), promediando 3 a 5 latidos; se debe medir el IQT durante el pico de concentración plasmática de las medicaciones que lo prolongan; se debe ajustar el IQT a

la frecuencia cardíaca.

La medición del IQT se complica en pacientes con fibrilación auricular, porque variará en cada latido, también en caso de QRS amplios por defectos en la conducción ventricular.

### **Factores que afectan el IQT**

Se identificaron varias formas de SQTP congénito, y 3 de ellas han sido bien caracterizadas en estudios previos (*LQT1*, *LQT2* y *LQT3*), con cursos y manifestaciones clínicas diferentes, incluidos los factores que desencadenan eventos y características electrocardiográficas. Por ejemplo, la actividad tiende a desencadenar eventos en el *LQT1*, los estímulos auditivos en el *LQT2* y el reposo en el *LQT3*. Además cada forma fue caracterizada electrocardiográficamente por patrones específicos de ondas T: la onda T es prolongada en *LQT1*, pequeña o bífida o ambas en *LQT2* y de aparición muy tardía en *LQT3*. Además, si bien el riesgo de eventos cardíacos es más elevado en pacientes con *LQT1* y *LQT2*, la frecuencia de eventos cardíacos letales es significativamente superior en el grupo de *LQT3*. Al ser expuestos a fármacos que prolongan el IQT, algunas personas parecen tener más susceptibilidad que otras, lo que sugiere que puede haber una predisposición genética.

Los factores que predisponen a prolongación del QT con riesgo de *torsades de pointes* son la edad, el sexo femenino, la baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la isquemia, la baja frecuencia cardíaca y las alteraciones de los electrolitos. Respecto de la medicación antiarrítmica, el mayor riesgo de *torsades de pointes* ocurre durante los primeros días del tratamiento, por lo que es una buena práctica internar a los pacientes que están iniciando este tipo de terapia.

### **Determinación del balance riesgo/beneficio de las medicaciones que prolongan el IQT**

Se debe determinar si el potencial beneficio justifica el riesgo.

Estas drogas deben ser usadas si no hay otra medicación que tenga los mismos efectos beneficiosos, o si otros agentes tienen más riesgo.

Por ejemplo, en el caso de los antiarrítmicos, es claro el efecto benéfico que tienen en la terminación de una arritmia ventricular sostenida, pero no en el caso de arritmias crónicas.

Debe determinarse el riesgo de *torsades de pointes* en pacientes que están por iniciar un tratamiento con fármacos que prolongan el IQT. Es necesario prevenir y tratar la hipokalemia y la hipomagnesemia. El IQT basal debe ser establecido antes del inicio de la terapia.

Los autores recomiendan las siguientes pautas de control del IQT en pacientes que reciben drogas que lo puede prolongar: 1) realizar un ECG antes y después del inicio del tratamiento con antiarrítmicos; si el paciente tiene un QTc basal prolongado, habría que evitar este tipo de drogas; si ya está en tratamiento con este tipo de drogas y se debe agregar otro antiarrítmico, es necesario determinar si éste también puede afectar el IQT, y buscar un tratamiento alternativo, si no es posible, se debe obtener un ECG antes y después de la adición del nuevo agente; 2) no es necesario controlar el ECG antes y después del inicio del tratamiento con una droga que según los expertos tiene potencial improbable o muy improbable de prolongar el IQT, especialmente en pacientes de bajo riesgo.

Un IQT de al menos 500 mseg mostró relación con alto riesgo de *torsades de pointes*, pero no existe un umbral por debajo del cual haya seguridad absoluta.

Algunas drogas antipsicóticas pueden prolongar el IQT, pero no existen trabajos que investiguen el potencial que tienen de producir *torsades de pointes* o muerte súbita, especialmente al asociar varios agentes. Tampoco hay información acerca de cómo y cuándo realizar el control del IQT en estos pacientes.

### **Manejo del riesgo con el uso de fármacos que prolongan el IQT**

Todas las drogas que estén por ser lanzadas al mercado deben ser evaluadas en cuanto al potencial que tienen de afectar la repolarización cardíaca.

En febrero de 2002 se elaboró una guía (ICH57B) para el testeo de seguridad cardíaca, la cual especifica que se deben realizar 3 ensayos preclínicos, y si en alguno se demuestra que bloquea los canales de potasio o prolonga el potencial de acción, se deben evaluar los riesgos clínicos en ensayos cuidadosamente diseñados.

Aún se deben estandarizar las pruebas clínicas y preclínicas cardiovasculares

## Autoevaluación de Lectura

---

### ¿Cómo se mide el intervalo QT?

- A. Desde el inicio del complejo QRS hasta el final de
- B. Desde el inicio del complejo QRS hasta el inicio de la onda T.
- C. Desde el final del complejo QRS hasta el final de la onda T.
- D. Desde el final del complejo QRS hasta el inicio de la onda T.

[Respuesta Correcta](#)

---

## ● EL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDICO Y EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO PREDISPONEN A LA ATROSCLEROSIS PREMENOPAUSICA

Atenas, Grecia

Las mujeres premenopáusicas que padecen síndrome antifosfolipídico y lupus eritematoso sistémico presentan mayor prevalencia de placas ateroscleróticas carotídeas y femorales

**Rheumatology** 42: 645-651 2003

*Autores:*

Vlachoyiannopoulos P, Kanellopoulos P, Ioannidis P y colaboradores

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

Department of Pathophysiology Medical School, National University of Athens, Atenas, Grecia

*Título original:*

[Atherosclerosis in Premenopausal Women with Antiphospholipid Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Controlled Study]

*Título en castellano:*

Aterosclerosis en Mujeres Premenopáusicas con Síndrome Antifosfolipídico y Lupus Eritematoso Sistémico: Estudio Controlado

### Introducción

La contribución de los mecanismos autoinmunes a la generación de enfermedad aterosclerótica ha sido motivo de controversia. Pueden ocurrir respuestas inmunes contra las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas u otros antígenos secuestrados en la íntima arterial. Los anticuerpos anticardiolipinas (AAC) han sido vinculados especialmente con eventos cardiovasculares, que son manifestaciones clave de la enfermedad aterosclerótica. Los anticuerpos anti-LDL oxidadas presentan reacciones cruzadas con los AAC en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), también se ha descrito aterosclerosis acelerada en el LES pero, además de los AAC, la medicación y la hiperlipidemia son posibles explicaciones para este hallazgo. Del mismo modo, se desconoce si la presencia de AAC en individuos sin LES con infarto de miocardio guarda relación con la formación de ateromas o trombos.

Un modelo adecuado para el estudio de la asociación de autoinmunidad y aterosclerosis es la trombofilia inmunomediada adquirida, conocida como síndrome antifosfolipídico (SAFL), y definido como una combinación de trombosis y morbilidad gestacional con AAC o anticoagulante lúpico. Los AAC presentes en el SAFL a menudo reconocen la glucoproteína- $\beta_2$  I. Esta última, unida a las LDL oxidadas, puede ser reconocida por los AAC, aumentando la recaptación de lipoproteínas por parte de los macrófagos. Así, la inmunolocalización de las placas ateroscleróticas humanas por parte de la glucoproteína- $\beta_2$  I sugiere que los anticuerpos antiglicoproteína- $\beta_2$  I pueden estar implicados en la progresión del ateroma.

Los datos no son concluyentes respecto de la asociación de aterosclerosis con SAFL, AAC o anticuerpos antiglicoproteína- $\beta_2$  I en humanos. Los estudios previos han sido transversales y han incluido mediciones únicas de anticuerpos sin grupo control.

El propósito del presente estudio fue detectar lesiones ateroscleróticas en pacientes con SAFL tomando adecuados grupos control, incluyendo pacientes con LES (con o sin AAC), con artritis reumatoidea (AR) e individuos sanos.

## Material y métodos

Se evaluaron mujeres premenopáusicas que padecían SAFL, las cuales fueron comparadas con grupos pareados por edad de pacientes con LES, con AAC o sin ella, o con AR, y un grupo de mujeres sanas. Treinta y tres participantes de cada grupo fueron evaluadas en cuanto a sus factores de riesgo cardiovascular, incluido un perfil lipídico. Se efectuaron ecografías de las arterias carótida y femoral, midiendo el grosor íntima-media, y la existencia de placas ateroscleróticas.

## Resultados

La muestra estuvo constituida por 165 mujeres. La distribución de las mujeres por factores de riesgo de enfermedad coronaria arterial no fue significativamente diferente entre grupos. Sólo una paciente (en el grupo del LES/AAC positivos) tenía enfermedad arterial coronaria documentada. Una paciente padecía AR y otra del grupo control presentaba diabetes mellitus. Dos, 4, 1, 2 y 3 mujeres tenían antecedentes de hipertensión en los cinco grupos, respectivamente. Los anticonceptivos orales fueron utilizados por 2 pacientes con SAFL, una con LES/AAC positivos, y otra del grupo de mujeres sanas. Existían antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria en 9, 12, 12, 15 y 10 mujeres de los cinco grupos, respectivamente ( $p = 0.63$ ).

La mediana del título de anticuerpos de tipo IgG anticardiolipinas (rango intercuartilo) fue 150 para pacientes con SAFL, 167 para mujeres con LES/AAC positivos, 50 para pacientes con LES/AAC negativos y 50 para mujeres con AR. Los títulos de AAC IgM fueron 154, 88, 50 y 50, respectivamente. Los títulos para anticuerpos antiglicoproteína- $\beta_2$  I fueron 174, 67, 59 y 26 y, para su contraparte IgM, de 59, 152, 53 y 70. Las medianas de los títulos en las mujeres sanas fueron muy bajas (13-60) para todos estos anticuerpos.

La cantidad de mujeres con enfermedad vascular confirmada fue mayor en el grupo de SAFL (5 de 33). Sin embargo, la diferencia entre grupos no fue significativa ( $p = 0.33$ ).

La diferencia entre el grupo de SAFL y el de mujeres sanas no fue significativa ( $p = 0.20$ ). La diferencia entre los grupos combinados de SAFL y LES *versus* los otros controles fue de significación limitrofe ( $p = 0.078$ ).

Dentro del grupo de SAFL, se observaron placas en 2 de 11 (18%) mujeres que reunían también criterios para LES, *versus* 3 de 22 (14%) mujeres que no reunían dichos criterios ( $p = 1.00$ ); se observó placa en 3 de 14 (21%) pacientes con antecedentes de trombosis arterial o trastornos del sistema nervioso, *versus* 2 de 19 (11%) pacientes sin tales eventos clínicos ( $p = 0.63$ ).

Los cinco grupos difirieron significativamente entre ellos ( $p = 0.042$ ) en cuanto al número total de vasos afectados. Las pacientes con SAFL o LES (independientemente de la presencia de AAC) presentaban mayor prevalencia de lesiones detectables, en comparación con las pacientes con AR y los controles sanos ( $p = 0.003$ ). En las comparaciones pareadas, el grupo de SAFL difirió significativamente del de AR y las mujeres sanas ( $p = 0.042$ , y  $p = 0.016$ , respectivamente).

De las 13 mujeres con enfermedad vascular confirmada de las carótidas o de las arterias femorales, 1 tenía diabetes mellitus, 1 enfermedad coronaria arterial, 1 poseía un índice de masa corporal  $> 33 \text{ kg/m}^2$ , 5 tenían antecedentes de haber fumado al menos 15 atados/años, 2 de hipertensión, y 3 habían tomado acumulativamente al menos el equivalente a 30 g de metilprednisolona, y ninguna utilizaba anticonceptivos orales. En total, sólo 6 mujeres que carecían de estos factores de riesgo presentaron enfermedad vascular confirmada (2/25, 1/24, 2/23, 0/21 y 1/23 en los grupos de SAFL, LES/AAC positivos, LES/AAC negativos, AR y mujeres sanas, respectivamente [ $p = 0.86$ ]).

No hubo diferencias significativas en cuanto al espesor íntima-media entre los 5 grupos. El espesor íntima-media carotídeo medio de 0.53, 0.54, 0.54, 0.56 y 0.56 mm en los cinco grupos, respectivamente, y los valores correspondientes femorales fueron de 0.53, 0.52, 0.55, 0.52 y 0.51 mm (entre grupos,  $p = 0.58$  para el espesor íntima-media carotídeo;  $p = 0.69$  para el espesor íntima-media femoral).

Los cinco grupos comparados no difirieron significativamente en cuanto a los niveles de lípidos totales, colesterol total y LDL.

Existió una tendencia para las diferencias de nivel de HDL, con menor nivel en el grupo del SAFL respecto de los otros grupos. Se observaron modestas diferencias en cuanto al nivel de triglicéridos, con niveles medios más altos en el grupo de SAFL y de LES/AAC negativos. Por el contrario, los niveles de lipoproteína-alfa tendieron a ser mayores en el grupo de LES/AAC positivos y en el de AR. Existieron diferencias entre grupos en cuanto

a niveles de apolipoproteína (Apo) A1 y ApoB.

Los análisis que incluyeron las 165 mujeres mostraron que la edad, el colesterol total, LDL y la dosis acumulativa de corticosteroides se asociaron con la detección de lesiones en carótidas o femorales en los análisis univariados, mientras que se observó un fuerte efecto predisponente, de significación estadística limítrofe, en pacientes con SAFL o LES. En los modelos univariados, la edad, el nivel de LDL, la dosis acumulativa de corticosteroides y el LES o el SAFL fueron predictores independientes de lesiones arteriales. Las probabilidades aumentaron 1.19 veces por año de incremento de la edad ( $p = 0.001$ ), 1.019 veces por cada 1 mg/dl de aumento de la LDL ( $p = 0,020$ ), 1.035 veces ( $p = 0.074$ ) por cada 1 g adicional de equivalentes a la metilprednisolona, y 4.35 veces ( $p = 0.10$ ) en presencia de SAFL o LES.

Cuando los análisis se limitaron a pacientes con SAFL o LES, no hubo evidencia de que los AAC o los anticuerpos antigluco proteína- $\beta_2$  I se asociaran con lesiones en las arterias carótidas o femorales. La edad, la dosis acumulativa de esteroides y los antecedentes de tabaquismo se asociaron significativamente con las lesiones arteriales en los análisis univariados, mientras que se observaron tendencias limítrofes para el colesterol total, LDL o la duración de la enfermedad. Los modelos multivariados mostraron que la mayor edad (RR = 1.15 por año;  $p = 0.002$ ) y la mayor dosis acumulativa de corticosteroides (RR = 1.051 por 1 g de equivalentes a la metilprednisolona;  $p = 0.007$ ) fueron predictores independientes de lesiones arteriales.

### Discusión

Las consecuencias clínicas del aumento del riesgo de aterosclerosis en pacientes con SAFL y LES podrían ser considerables. Si bien la tasa de lesiones confirmadas de placas ateroscleróticas fue modesta en el presente estudio, es preocupante cuando se considera que pertenecen a pacientes cuyas edades se encontraban principalmente entre los treinta y los cuarenta años. Debe considerarse la necesidad de un rastreo más meticuloso de los factores de riesgo cardiovascular y un manejo más agresivo de los factores de riesgo identificados en los pacientes con SAFL y LES.

### Autoevaluación de Lectura

---

Señale la afirmación correcta:

- A. Los anticuerpos anticardiolipina no modifican el
- B. El desarrollo aterosclerótico se acelera en el lupus
- C. La trombofilia inmunomediada se asocia con disminución del
- D. El síndrome antifosfolípídico se asocia con acretismo

[Respuesta Correcta](#)

---

## **ESTUDIAN EL EFECTO DEL CARVEDILOL SOBRE EL DAÑO MITOCONDRIAL MIOCÁRDICO**

Coimbra, Portugal

El carvedilol reduce el daño mitocondrial asociado con la producción de especies reactivas de oxígeno por la hipoxantina y la xantina oxidasa

**Revista Portuguesa de Cardiologia** 21(12): 1447-1455 2002

*Autores:*

Oliveira PJ, Rolo AP, Monteiro P y colaboradores

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

Centro de Neurociências e Biologia Celular de Coimbra, Unidade de Investigação Básica em Cardiologia, Universidade de Coimbra,

*Título original:*

[Impacto do Carvedilol sobre o Dano Mitocondrial Induzido por Hipoxantina/Xantina Oxidase - Que Papel na Isquemia e Reperusão do Miocárdio?]

*Título en castellano:*

Efecto del Carvedilol sobre el Daño Mitocondrial Inducido por Hipoxantina/Xantina Oxidasa. ¿Qué Papel Tienen la Isquemia y la Reperusión del Miocardio?

### **Introducción**

La síntesis de adenosín trifosfato (ATP) y el mantenimiento del calcio mitocondrial y citosólico son dos procesos que dependen del gradiente electroquímico de protones producido por la respiración mitocondrial. Las elevadas demandas metabólicas del miocardio son cubiertas por la síntesis mitocondrial de ATP. La reducción en la disponibilidad de oxígeno, tal como ocurre durante la isquemia, puede alterar la función mitocondrial. El papel de las mitocondrias en la enfermedad isquémica se ha analizado en profundidad; se sabe que la hipoxia por isquemia y la reoxigenación del tejido cardíaco dañan las mitocondrias del músculo cardíaco en un proceso que se denomina "paradoja de oxígeno". De hecho, el aumento brusco en la disponibilidad de oxígeno puede asociarse con la formación masiva de especies reactivas de oxígeno (ERO). El ciclo respiratorio mitocondrial y la enzima xantina oxidasa -presentes en las células endoteliales- son algunas de las fuentes de ERO.

La peroxidación, el daño genético nuclear y mitocondrial y la oxidación de las proteínas son consecuencia de la rápida generación de ERO. En las mitocondrias, el estrés oxidativo en combinación con la presencia de calcio en el interior de dichas organelas se acompaña de la formación y abertura de poros en la membrana mitocondrial interna, fenómeno que se denomina transición de la permeabilidad mitocondrial (TPM). La necesidad de mantener la función de las mitocondrias en la supervivencia del músculo cardíaco luego de un episodio de isquemia y reperfusión (I/R) ha motivado numerosa investigación y el diseño de algunos agentes con capacidad protectora potencial. El carvedilol, recuerdan los autores, es un antagonista beta adrenérgico que se usa en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión e infarto de miocardio. Además se ha visto que tiene un fuerte efecto antioxidante intrínseco. El objetivo de este estudio es determinar el efecto del fármaco sobre las mitocondrias del miocardio después del estrés oxidativo inducido por la enzima xantina oxidasa (XO) en presencia de su sustrato: hipoxantina (HX). La función mitocondrial se evaluó después de la producción de aniones superóxido generados por estos prooxidantes en presencia y en ausencia de calcio en modelos experimentales que reproducen lo que ocurre durante la I/R del miocardio. Finalmente se estudia el efecto del carvedilol en este fenómeno.

### **Métodos**

Se utilizaron 8 ratas Wistar macho. Las mitocondrias cardíacas se aislaron según el procedimiento convencional y se conoció la cantidad de proteína mitocondrial mediante la reacción de biuret.

La excesiva acumulación de calcio en las organelas en condiciones prooxidantes se asocia con TPM, cuya consecuencia es el aumento del volumen mitocondrial que puede determinarse por las variaciones en la densidad óptica de la suspensión de mitocondrias con una longitud de onda de 540 nm.

Un efecto conocido del TPM es la liberación de calcio mitocondrial inducida por calcio. La liberación y captación de calcio puede conocerse con el marcador fluorescente *Calcium Green-5N*. La respiración mitocondrial se estudió con un electrodo de oxígeno Clark con

la valoración del estadio 3 respiratorio (consumo respiratorio durante la fosforilación mitocondrial de ADP en ATP), estadio respiratorio 4 (posterior a la fosforilación de ADP en ATP), índice de control respiratorio (RCR, relación entre los estadios 3 y 4) y el índice ADP/O (una medición de la eficiencia de la fosforilación mitocondrial que proporciona la cantidad de ADP fosforilado por cada átomo de oxígeno consumido).

### Resultados

El agregado de XO a la suspensión de mitocondrias precargadas con calcio y en un medio con suplemento de HX se asoció con un incremento del volumen mitocondrial, fenómeno que se suprimió en presencia de ciclosporina A, un inhibidor de la TPM.

El carvedilol bloqueó el edema mitocondrial en forma dependiente de la dosis. En ausencia de calcio, la concentración usada de XO y de HX no ejerció efecto significativo.

En otros experimentos se valoró la capacidad de las mitocondrias de retener calcio en presencia de los prooxidantes XO y HX. La XO se agregó a las mitocondrias cardíacas precargadas con calcio en presencia de HX. El resultado fue una descarga de calcio al medio, efecto que también se bloqueó en presencia de ciclosporina A. El carvedilol enlenteció la pérdida de calcio en forma dependiente de la dosis.

Finalmente, los expertos evaluaron la influencia de los prooxidantes en ausencia de calcio en los parámetros respiratorios de mitocondrias cardíacas aisladas. La preincubación con los prooxidantes inhibió el estadio 3 y, en menor medida, el estadio 4 de la respiración.

La incubación con XO afectó considerablemente la relación ADP/O y el RCR. Sin embargo, el agregado de carvedilol 3 minutos antes del aporte de XO se asoció con un efecto protector significativo durante el estadio 3 ( $p < 0.05$  versus ausencia del agente). No obstante, el estadio 4 se mantuvo sin cambios. El carvedilol se asoció de protección completa del índice ADP/O ( $p < 0.001$  versus sin carvedilol) y una protección parcial del RCR ( $p < 0.01$  versus ausencia de la droga). La ciclosporina A, una droga que inhibe la TPM dependiente del calcio no tuvo efecto protector sobre ninguno de dichos parámetros.

### Discusión

En el estudio se trabajó con mitocondrias cardíacas aisladas con la finalidad de establecer el efecto del carvedilol en un modelo de daño inducido por el estrés oxidativo. Los autores recuerdan que la combinación de XO y de su sustrato HX genera radicales libres de oxígeno. Debido a que en estudios previos el carvedilol mostró una excelente actividad antioxidante se evaluó su efecto en este modelo de estrés oxidativo, en presencia y en ausencia de calcio.

En presencia de calcio y de los prooxidantes, las organelas sufrieron TPM, fenómeno que fue inhibido por la ciclosporina A.

El carvedilol se asoció con un efecto protector sobre el edema mitocondrial y sobre la liberación de calcio inducida por calcio.

Es bien sabido que la TPM está estrechamente relacionada con la formación de ERO, dependiente del calcio. Además, el proceso parece ser un determinante de la sobrevivencia de los cardiomiocitos luego de la I/R. Más aun, los hallazgos del estudio confirman la dependencia de calcio, una característica propia de la TPM. La pérdida de la impermeabilidad de la membrana mitocondrial interna que caracteriza el inicio de la TPM se debe a la formación de poros, con proteínas que se entrecruzan con grupos tiol.

Debido a que el carvedilol es un agente con propiedades antioxidantes es posible que evite la formación de dichos puentes. De hecho, el fármaco inhibió la TPM inducida en presencia de calcio y fosfato.

En ausencia de calcio, el resultado fue distinto. La ciclosporina A dejó de ejercer su efecto protector sobre la función mitocondrial asociada con la incubación con agentes prooxidantes.

No es sorprendente, entonces, suponer que el carvedilol podría ejercer una protección significativa durante la hipoxia y reoxigenación del miocardio, situaciones que se sabe inducen aumento del calcio y del estrés oxidativo celular. Aun en ausencia de calcio, el fármaco se acompañó de un marcado efecto protector en concentraciones de 10 a 20  $\mu$ M, cercanas a las que supuestamente se logran a nivel cardíaco durante el tratamiento con el fármaco, altamente lipofílico.

Los hallazgos del estudio confirman el papel crucial de las mitocondrias en la patogenia de la isquemia y reperfusión y sugieren que el efecto protector de ciertos agentes con propiedades antioxidantes podría estar relacionado con el mantenimiento de la función mitocondrial. La prevención de la TPM dependiente de calcio -en asociación con el tratamiento con carvedilol- también podría tener importantes consecuencias en términos

de inhibición de muerte celular y de disfunción mitocondrial. De hecho, la TPM se acompaña de la liberación de numerosos factores proapoptóticos a partir del espacio mitocondrial intermembrana y con pérdida de la capacidad de las organelas de producir ATP, señalan finalmente los especialistas.

### Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué efecto tiene el carvedilol sobre el daño miocárdico inducido por isquemia y reperfusión?**

- A. El fármaco aumenta el daño inducido por el estrés
- B. El agente no tiene efecto alguno.
- C. El carvedilol disminuye el daño mitocondrial asociado con el estrés oxidativo.
- D. Depende de la presencia de ciclosporina.

[Respuesta Correcta](#)

---

## LOS PACIENTES CON SINDROME DE MARFAN Y DILATACION VENTRICULAR IZQUIERDA PUEDEN EXPERIMENTAR MUERTE SUBITA

Toronto, Canadá.

La dilatación del ventrículo izquierdo en pacientes con síndrome de Marfán es un factor predisponente de alteraciones de la repolarización y de arritmias ventriculares mortales

**Journal of the American College of Cardiology** 41(2): 329-332 Ene 2003

*Autores:*

Yetman AT, Bornemeier RA y McCrindle BW

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

University of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, EE.UU.; The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canadá

*Título original:*

[Long-Term Outcome in Patients with Marfan Syndrome: Is Aortic Dissection the Only Cause of Sudden Death?]

*Título en castellano:*

Evolución a Largo Plazo en Pacientes con Síndrome de Marfán. Posibilidad de que la Disección de la Aorta No sea la Unica Causa de Muerte Súbita

### Introducción

La muerte súbita en el síndrome de Marfán se debe con frecuencia a la disección aórtica. El tratamiento con betabloqueantes reduce el riesgo de dilatación aórtica progresiva y de muerte súbita.

Aunque se considera que el defecto estructural de la fibrilina afectaría al miocardio con un alteración secundaria en las propiedades eléctricas, las arritmias no son reconocidas como causa de morbilidad y mortalidad. En la presente experiencia, los autores estudiaron una cohorte de pacientes con síndrome de Marfán para evaluar su evolución a largo plazo, con enfoque en la muerte súbita. Además, intentaron definir la prevalencia de disritmias ventriculares y de anomalías de la repolarización y determinar las variables clínicas asociadas con la ectopia ventricular.

### Métodos

La población de estudio abarcó a individuos con síndrome de Marfán controlados en una misma institución. La información evaluada incluyó edad al momento del diagnóstico, duración del seguimiento, antecedentes familiares de muerte súbita asociada con el síndrome de Marfán, tratamiento farmacológico, cirugía cardíaca previa y estado clínico. El control de los pacientes comprendió 2 evaluaciones ecocardiográficas anuales. La información obtenida en el último estudio realizado fue utilizada en el análisis. La dimensión de la raíz aórtica se expresó como valor absoluto y como valor normalizado para el área de la superficie corporal. También se utilizaron los valores aórticos normales



registrados con anterioridad. La dilatación de la raíz aórtica se definió por dimensiones > 2 desviaciones estándar por encima de lo pronosticado.

La dimensión ventricular izquierda de fin de diástole fue expresada como un valor absoluto y como un puntaje Z a partir de la información normativa. Los autores también registraron la presencia de insuficiencia aórtica y de prolapso de la válvula mitral, así como el grado de regurgitación mitral. El electrocardiograma (ECG) de rutina se realizó en la evaluación inicial antes de iniciar la terapia médica y anualmente. Se analizaron los ECG más recientes, y se calcularon los intervalos QTc y QTu ante la presencia de ondas U > 50% de la altura de la onda T.

El estudio de la cohorte incluyó el monitoreo Holter de 24 horas para la evaluación de la existencia de arritmias ventriculares ante la suspensión del tratamiento farmacológico; los monitoreos posteriores fueron efectuados bajo terapia farmacológica. La ectopia ventricular fue definida a partir de más de 10 contracciones ventriculares prematuras por hora. También se documentaron las extrasístoles ventriculares apareadas y los episodios de taquicardia ventricular. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos según la presencia o ausencia de ectopia ventricular. La comparación entre ambos grupos comprendió las características de los pacientes, los resultados de las pruebas y la supervivencia desde el nacimiento.

## Resultados

La muestra incluyó a 34 hombres y 36 mujeres; la media de edad era de 10 años al momento del diagnóstico. El 90% de los casos había sido diagnosticado y controlado desde la niñez. El seguimiento de la muestra varió entre 20 meses y los 24 años. El antecedente del síndrome estuvo presente en 24 de las 49 familias (49%), con una historia positiva de muerte súbita asociada al síndrome en 13 grupos familiares (27%). En todos los casos se inició la terapia antihipertensiva como profilaxis de la dilatación de la raíz aórtica, aunque sólo el 83% continuó con el tratamiento debido a la presencia de reacciones adversas. El 37% de los pacientes fue tratado con betabloqueantes, el 36% con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, el 3% con un bloqueante de los canales de calcio y el 7% con una combinación de los anteriores.

Seis sujetos (8%) fueron sometidos a cirugía aórtica para reemplazo de raíz aórtica en 5 casos y reparación de un aneurisma de la aorta torácica descendente. Tres pacientes de 11, 21 y 23 años fallecieron debido a muerte súbita, sin evidencia de disección aórtica ni de otras causas de defunción; todos los óbitos fueron considerados arritmogénicos.

En cuanto a las características cardíacas, todos los pacientes presentaron compromiso cardiovascular, el 90% con dilatación de la raíz aórtica, con una dimensión aórtica media de 34 mm. El 68% de los sujetos evidenció DVI y el 11% tuvo reducción de la función ventricular izquierda. La evaluación electrocardiográfica mostró ritmo sinusal en todos los casos. El 16% de los pacientes presentó prolongación de QTc > 440 ms en el ECG inicial y en los posteriores. El 60% de los individuos exhibió ondas U prominentes y evidencia de QTu prolongado con una media de 622 ms.

El monitoreo Holter reveló que el 21% de los enfermos presentó ectopia ventricular, de los cuales el 6% también experimentó taquicardia ventricular no sostenida. En ningún caso se detectó ectopia ventricular sostenida (taquicardia ventricular > 30 s).

El porcentaje de latidos ventriculares ectópicos varió del 1% al 24%.

El análisis demostró que los individuos con ectopia ventricular presentaron mayor prevalencia de prolapso de la válvula mitral, con regurgitación mitral asociada y DVI. Este grupo presentó una prevalencia superior de anomalías de la repolarización, con mayores intervalos QTc y QTu. Además, las 3 defunciones se produjeron en pacientes con ectopia ventricular. En el análisis de la supervivencia desde el momento del diagnóstico, la ectopia ventricular se mantuvo como factor pronóstico significativo. El análisis de regresión logística múltiple mostró que sólo la magnitud de la DVI fue un factor independiente vinculado con la ectopia ventricular. El mayor grado de DVI tuvo una asociación significativa con la mayor dimensión de la raíz aórtica e intervalos QT y QTu corregidos más prolongados. Los sujetos con antecedentes familiares de muerte súbita presentaron mayor DVI.

Por último, los intervalos QTc más prolongados en el ECG inicial y la presencia de insuficiencia aórtica se asociaron significativamente con la magnitud de la DVI.

Cuatro pacientes presentaron taquicardia ventricular no sostenida en el monitoreo ambulatorio, de los cuales 2 fallecieron a pesar de la terapia médica con betabloqueantes. En 2 de los 3 pacientes fallecidos las dimensiones de la raíz aórtica habían permanecido estables, en tanto que al tercero se le había practicado reemplazo

de la raíz aórtica. Los 3 pacientes presentaron extrasístoles ventriculares apareadas o taquicardia ventricular en el monitoreo Holter ambulatorio.

### Conclusión

Los autores documentaron una elevada prevalencia de dilatación ventricular izquierda con anomalías de la repolarización asociadas en pacientes con síndrome de Marfán. Tales anomalías de la repolarización se asociaron con mayor riesgo de ectopia ventricular y de muerte súbita. Los individuos con síndrome de Marfán y disritmias ventriculares tendrían mayor riesgo de experimentar muerte súbita. Por ello, el tratamiento agresivo con amiodarona o desfibriladores internos estaría indicado en casos seleccionados. Para finalizar, los autores consideran necesarios estudios que evalúen los efectos de la terapia antihipertensiva en la función ventricular y en la incidencia de ectopia ventricular en este grupo de pacientes

### Autoevaluación de Lectura

---

**¿Qué factor está asociado con la presencia de ectopia ventricular en pacientes con síndrome de Marfán?**

- A. Dilatación del ventrículo izquierdo.
- B. Empleo de betabloqueantes.
- C. Sexo femenino.
- D. Antecedente de cirugía.

[Respuesta Correcta](#)

---

## EFICACIA TERAPEUTICA DE LOS AGENTES HIPOTENSORES EN EL ANCIANO

Buenos Aires, Argentina

Los autores presentan el impacto de diversas terapias en el riesgo cardiovascular de ancianos hipertensos

**Revista Argentina de Medicina IV( 2): 35-37 2002**

*Autores:*

Waisman G, Galarza CR y Rada M

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

Unidad de Hipertensión Arterial, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

*Título original:*

[Evidencias en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Anciano: Lo Clásico y lo Nuevo]

*Título en castellano:*

Evidencias en el Tratamiento de la Hipertensión en el Anciano: Lo Clásico y lo Nuevo

La presión arterial sistólica (PAS) incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares. Asimismo, es mejor predictor de riesgo cardiovascular que la presión arterial diastólica (PAD) en ancianos. La reducción de la PAS en 10 a 12 mm Hg y de la PAD en 5 a 6 mm Hg en hipertensos disminuye el riesgo relativo de ictus en un 40%, el de enfermedad coronaria en un 20% y el de mortalidad global en un 15%. La variación del riesgo relativo es independiente de la presión arterial inicial y del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular.

Estudios aleatorizados y controlados llevados a cabo en la década del '80 demostraron que el tratamiento antihipertensivo con atenolol y tiazidas disminuye la tasa de ictus mortal (30%) y no mortal (42%). De los trabajos iniciales se destaca el de Coope y Warrender, quienes comprobaron una reducción de 18 mm Hg en la PAS y de 11 mm Hg en la PAD con esta combinación en mayores de 60 años. La intervención produjo una disminución del 30% en la tasa de ictus mortal y del 42% en el ictus no mortal, sin

variaciones en la incidencia de infarto miocárdico ni en la mortalidad total. Posteriormente, el *European Working Party in Elderly* (EWPHE) comparó la combinación de hidroclorotiazida (HCTZ) y triamtireno con placebo en hipertensos mayores de 60 años. El tratamiento activo redujo la mortalidad de causa cardiovascular hasta los 80 años. Por otra parte, el *Systolic Hypertension in Elderly Program* (SHEP) evaluó por primera vez el impacto de la terapia hipotensora en ancianos con hipertensión (HTA) sistólica. La experiencia incluyó 4 736 mayores de 60 años con PAS igual o mayor de 160 mm Hg y PAD menor de 90 mm Hg tratados con droga activa o placebo. Los pacientes iniciaron el tratamiento con 12.5 a 25 mg/d de clortalidona, con adición de 25 a 50 mg/d de atenolol ante la persistencia de HTA. Al final de la intervención (4.5 años), el grupo activo presentó valores de presión de 144/68 mm Hg, cifras que ascendieron a 155/71 mm Hg en los otros pacientes. El tratamiento activo evitó un evento cardiovascular mayor por cada 20 hipertensos tratados durante 5 años.

Posteriormente se publicó el estudio del Consejo de Investigación Médica (MRC), que pretendió establecer si el empleo de diuréticos o betabloqueantes en ancianos con HTA sistólica, diastólica o ambas reducía el riesgo de ictus, enfermedad coronaria y muerte. La experiencia incluyó 4 396 sujetos con edades comprendidas entre los 65 y los 74 años con PAS de 160 a 209 mm Hg y PAD menor de 115 mm Hg. Los pacientes que recibieron diuréticos y betabloqueantes experimentaron una reducción del 31% en la incidencia de ictus, del 44% en eventos coronarios y del 35% en todos los eventos cardiovasculares.

A mediados de la década del '90 se publican trabajos con bloqueantes de los canales de calcio (BCC) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). El estudio *Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly* (STONE) evaluó la eficacia de la nifedipina de acción prolongada en ancianos hipertensos. En el lapso de 30 meses, los pacientes tratados con droga activa experimentaron una disminución significativa de ictus y arritmias severas (59%). Por otra parte, el estudio Syst-China (control de la presión arterial a largo plazo en ancianos chinos con HTA sistólica aislada), reveló que la combinación de nitrendipina con HCTZ, captopril o ambos redujo la incidencia de ictus (38%), de mortalidad cardiovascular (39%) y de muerte por ictus (58%). El estudio europeo Syst-Eur, de 1997, en 4 695 pacientes mayores de 70 años con HTA sistólica aislada, mostró una diferencia de 10 mm Hg en la PAS y de 5 mm Hg en la PAD con la nitrendipina, con reducción en el riesgo de ictus e insuficiencia cardíaca congestiva. El estudio sueco STOP-2 comparó la eficacia del tratamiento convencional de la HTA con nuevas drogas hipotensoras. En la experiencia participaron 6 614 pacientes de 70 a 84 años con PAS mayor de 180 mm Hg, PAD mayor de 105 mm Hg o ambas. La terapia convencional incluyó betabloqueantes y diuréticos mientras que los nuevos agentes comprendieron IECA y BCC. El análisis reveló que la terapia convencional y los agentes nuevos fueron igualmente eficaces en la reducción de la presión arterial, así como en la prevención de la mortalidad cardiovascular o eventos mayores. Por último, el *Estudio de Intervenciones No Farmacológicas en el Anciano* evaluó durante 30 meses a 975 individuos de 60 a 80 años. La experiencia fue la primera en demostrar el efecto favorable de las modificaciones en el estilo de vida, reducción del peso y del consumo de sodio, en el control de individuos bajo terapia farmacológica. Al final de la experiencia, el 30% de los pacientes no requirieron tratamiento farmacológico. La reducción moderada en el consumo de sodio (40 mEq/d), el descenso de peso (4 kilos) o ambos produjeron una reducción del 50% en el requerimiento de fármacos hipotensores. Recientemente se publicaron los hallazgos del LIFE (Intervención con Losartán en la Hipertensión) que incluyó 1 326 participantes mayores de 55 años con PAS entre 160 y 200 mm Hg y PAD menor de 90 mm Hg e hipertrofia ventricular izquierda. Los pacientes tratados con losartán e HCTZ o atenolol e HCTZ experimentaron reducciones similares de la presión arterial. Sin embargo, los individuos que recibieron losartán evidenciaron una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y de la diabetes de inicio reciente respecto de los tratados con atenolol. Además, la terapia fue mejor tolerada y redujo en mayor medida la hipertrofia ventricular izquierda respecto del otro régimen.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿En qué medida disminuye el riesgo de ictus la reducción de la presión arterial sistólica en 12 mm Hg y la presión diastólica en 6 mm Hg en hipertensos?**

- A. 40%.
- B. 20%.
- C. 10%.
- D. 25%.

[Respuesta Correcta](#)