



Volumen 13, Número1, Septiembre 2004

Resúmenes SIIC

CARACTERÍSTICAS DEL SINCOPE NEUROCARDIOGENICO

Ann Arbor, EE.UU.

El síncope neurocardiogénico es una entidad benigna que se caracteriza por episodios autolimitados de hipotensión sistémica.

BMJ 329(7461):336-341, Ago 2004

Autores:

Chen-Scarabelli C y Scarabelli TM

Institución/es participante/s en la investigación:

VA Ann Arbor Healthcare System, Division of Cardiology, Ann Arbor; Wayne State University, Detroit, EE.UU.

Título original:

[Neurocardiogenic Syncope]

Título en castellano:

Síncope Neurocardiogénico

Introducción

El síncope es un problema frecuente en los diferentes ámbitos ambulatorios. El síndrome sincopal de origen nervioso abarca al síndrome del seno carotídeo, el síncope situacional y el neurocardiogénico –también conocido como síncope vasovagal–. Este último es la causa más frecuente de los episodios en niños y adultos, y responsable de aproximadamente el 50-60% de los episodios inexplicables. La diferenciación entre el síncope neurocardiogénico de otros casos de desmayo es esencial, dado que de ello depende el diagnóstico y tratamiento adecuados. Para la presente exposición, los autores seleccionaron artículos de la base de datos de PubMed que incluyeran los términos síncope y síncope neurocardiogénico. Además, incorporaron pautas del Colegio Americano de Cardiología, Sociedad Europea de Cardiología y de la Asociación Cardiológica Americana, junto con un resumen de estudios clínicos.

Definición e incidencia

El síncope es definido como la pérdida temporal de conciencia y de la postura. Comúnmente, descrito como "desvanecimiento", "desmayo" o "pérdida de conocimiento", el síncope es responsable del 3% de las visitas a la sala de emergencias y del 6% de las hospitalizaciones. La entidad afecta al 15% de los menores de 18 años y al 23% de los mayores de 70 años. La prevalencia e incidencia aumenta con el envejecimiento, con una tasa de recurrencia del 30%. El síncope neurocardiogénico, con una prevalencia media del 22% en la población general, es definido como la entidad en la que "un reflejo nervioso desencadena un episodio generalmente autolimitado de hipotensión sistémica caracterizado por bradicardia y vasodilatación periférica".

Causas de síncope

El síncope es un síntoma, no una enfermedad, y puede ser clasificado, según el motivo que lo ocasiona, como neurológico, metabólico, psiquiátrico y cardíaco (más común). Este último incluye a los producidos por enfermedad cardíaca mecánica o estructural, arritmias cardíacas y síncope neurocardiogénico, que se produce como consecuencia de una respuesta autónoma anormal o

exagerada a diversos estímulos (la permanencia de pie y las emociones son los más comunes). El mecanismo involucraría modificaciones de la frecuencia cardíaca o del tono vascular ocasionadas por activación de las fibras cardíacas C.

Fisiología del síncope neurocardiogénico

La estimulación de las fibras cardíacas C produce una respuesta autónoma, lo que ocasiona vasodilatación y aumento del tono vagal, con reducción del llenado cardíaco y bradicardia. La estimulación de la región vasodepresora medular del tronco encefálico puede producirse debido a la activación de varios receptores, como las fibras cardíacas C, barorreceptores cardiopulmonares, nervios craneanos, corteza cerebral y mecanorreceptores intestinales y genitourinarios. En la hipovolemia y entidades con disminución de la precarga aumenta el tono vagal, lo que ocasiona hipercontractilidad ventricular con estimulación de las fibras cardíacas C. Lo anterior produce una combinación de aumento del tono parasimpático, con bradicardia y disminución del tono simpático con hipotensión.

Signos y síntomas clínicos

La pérdida del conocimiento en los individuos con síncope neurocardiogénico puede estar precedida por náuseas, mareos, diaforesis, visión borrosa, cefaleas, palpitaciones, parestesia y palidez. El fenómeno suele producirse cuando la persona se encuentra parada y tiende a revertirse cuando asume la posición supina. La evaluación de los síntomas y de las circunstancias puede ofrecer claves sobre la etiología del síncope. El episodio posterior a la tos, defecación y micción sugiere un síncope situacional; la entidad asociada con dolor facial indica síncope neuronalmente mediado con neuralgia; el síncope posterior al dolor, miedo o exposición a un estímulo lesivo indica etiología neurocardiogénica. El síncope del seno carotídeo puede producirse por la rotación de la cabeza o por la aplicación de presión en el seno carotídeo.

Diagnóstico

La evaluación minuciosa de la sintomatología, circunstancias, consumo de fármacos y antecedentes familiares y el examen físico permiten determinar la etiología del síncope. Sin embargo, la anamnesis y el examen físico no son diagnósticos en más del 50% de los casos de síncope neurocardiogénico. Los diagnósticos diferenciales incluyen hipersensibilidad del seno carotídeo e hipotensión ortostática. El síncope neurocardiogénico se produce como consecuencia de actividad refleja autónoma excesiva. En contraste, en la hipotensión ortostática se produce una alteración en la respuesta refleja autónoma, la cual afecta al 5% de la población, es más común en los ancianos y estaría asociada con la reducción en la sensibilidad de los barorreceptores y empleo de varios fármacos. El masaje del seno carotídeo permite descartar el síndrome o la hipersensibilidad de éste como causa del síncope. Después de descartar arritmias cardíacas, patología cardíaca estructural y causas no cardíacas del síncope, la prueba de la mesa basculante (*tilt test*) es el examen de primera línea. En las personas que no experimentan síncope neurocardiogénico, la prueba disminuye el retorno venoso, con estimulación de los barorreceptores y aumento del tono adrenérgico; en el sujeto con síncope neurocardiogénico, se observa disminución del tono venoso, con aumento del tono simpático y estimulación de las fibras cardíacas C. Lo anterior produce la estimulación de la región vasodepresora medular del tronco encefálico, con reducción repentina del tono simpático (vasodilatación) y aumento del tono parasimpático (bradicardia). La prueba es positiva cuando se reproducen los síntomas originales junto con el descenso abrupto de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. El síncope también puede ser evaluado mediante registros electroencefalográficos, análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la maniobra de Valsalva para evaluar la función autónoma.

Tratamiento del síncope neurocardiogénico

Los tratamientos incluyen educación, maniobras para evitar el síncope, terapia farmacológica e implantación de marcapasos. La educación, base de la estrategia terapéutica, incluye evitar las situaciones predisponentes (deshidratación, estrés, consumo de alcohol, ambientes extremadamente cálidos y empleo de ropa ajustada) y manejo de la ansiedad; también es necesario informar a los pacientes acerca del carácter benigno de la entidad. Los fármacos utilizados incluyen betabloqueantes, agonistas alfa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, fludrocortisona, disopiramida, escopolamina y agentes anticolinérgicos. En la mayoría de las personas que experimentan síncope neurocardiogénico el descenso de la presión arterial antecede a la bradicardia, por lo que el marcapasos no sería útil. Sin embargo, el marcapasos de

doble cámara podría ser eficaz ante un componente cardioinhibitorio importante, producto del aumento del tono parasimpático.

Conclusión

El síncope está asociado con morbilidad importante. La mortalidad asociada varía según la etiología; las causas cardíacas están asociadas con una mortalidad del 20% al 30%, valores que descienden entre el 5% y 10% en el caso de motivos no cardíacos. Aunque los episodios recurrentes y frecuentes pueden deteriorar la calidad de vida y afectar la actividad laboral, el síncope neurocardiogénico es considerado una entidad benigna. Por último, la comprensión de la fisiopatología de este tipo de fenómeno es fundamental en la decisión de las estrategias terapéuticas.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la base de la terapia en los pacientes que experimentan síncope neurocardiogénico?

A. Educación.

B. Empleo de expansores de volumen.

C. Ejercicio moderado.

D. Implantación de marcapasos.

[Respuesta Correcta](#)

ESTUDIO DE REVISION Y COMPARACION DE LAS TECNICAS DE REEMPLAZO VALVULAR AORTICO

Chicago, EE.UU.

La reparación valvular es una terapia bien establecida para la enfermedad valvular aórtica, pero debido a que es una técnica en evolución requiere mejor definición de los abordajes exitosos.

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 25:6-15, 2004

Autores:

Carr J y Savage E

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Cardiovascular-Thoracic Surgery, Rush Medical College, Chicago, EE.UU.

Título original:

[Aortic Valve Repair for Aortic Insufficiency in Adults: A Contemporary Review and Comparison with Replacement Techniques]

Título en castellano:

Revisión Actualizada y Comparación entre las Técnicas de Reemplazo para la Reparación Valvular Aórtica en la Insuficiencia Aórtica de los Adultos

Introducción

La reparación de la válvula aórtica ha recibido menos atención que la de la válvula mitral o la tricúspide. Las razones podrían residir en la mayor incidencia de estenosis en la válvula aórtica relacionada con la insuficiencia, en los procesos degenerativos que llevan a disfunción valvular

reduciendo el número de válvulas potencialmente reparables, y en la presencia de una amplia variedad de sustitutos valvulares con menor potencial tromboembólico y mayor duración que para la ubicación mitral. Por otra parte, la estructura funcional y la redundancia de las válvulas mitral y tricúspide pueden resultar menos adecuadas para las técnicas quirúrgicas. La mayoría de los cirujanos tratan todas las patologías valvulares con reemplazos y, en parte, esta estrategia de manejo se justifica por los excelentes resultados a largo plazo con las prótesis disponibles. Debido a que el reemplazo valvular en los adultos jóvenes presenta problemas asociados inherentes a la anticoagulación y a la duración de la prótesis, si la reconstrucción es durable, es potencialmente una buena solución en ese grupo de pacientes. Las técnicas de reparación valvular aórtica se han efectuado desde hace más de 40 años, y a comienzos de 1990 varios autores comenzaron a informar sus experiencias con grandes cantidades de pacientes utilizando los diferentes métodos. La presente revisión examina la experiencia publicada teniendo en cuenta los resultados, y presenta las conclusiones sobre el éxito y la aplicabilidad de la reparación valvular aórtica.

Material y métodos

Se efectuó una búsqueda en las bases de datos Medline y Pubmed de los artículos en inglés provenientes de la literatura mundial, utilizando distintos términos tales como valvuloplastia aórtica y reparación valvular aórtica, y se encontraron más de 400 referencias relacionadas con el tema desde 1990. Ocho series retrospectivas de pacientes entre 1991 y 2002, contenían información suficiente y análisis de seguimiento de las distintas técnicas utilizadas para la reparación valvular. Una fuente de confusión cuando se revisan los informes de los procedimientos de reparación de la válvula aórtica es la terminología. La válvula de la aorta está compuesta por 3 hojas semilunares de aproximadamente igual tamaño suspendidas en el tubo aórtico. Cada una de ellas está suspendida en forma semicircular, de manera tal que se autosostienen en posición cerrada, y la suficiencia de la válvula se obtiene por la coaptación de esas hojas autosoportadas. El anillo aórtico es una zona de transición en donde el músculo ventricular y el esqueleto fibroso cardíaco se transforman en el tejido aórtico. El punto más alto de amarre está en el lugar de unión de las hojas adyacentes, la comisura, y la parte más alta de las comisuras define la unión sinotubular. La insuficiencia aórtica puede ser el resultado de: 1) deformación de las hojas valvulares por destrucción o alteración de su estructura; 2) prolapso de 1 o más de las hojas; o 3) dilatación del anillo, de la unión sinotubular o de ambas zonas que impide la coaptación de las hojas valvulares estructuralmente normales. Para la dilatación anular pura existen 3 tratamientos principales: anuloplastia circular, anuloplastia comisural y extensión valvular con pericardio. Para el prolapso las técnicas comunes son: resección triangular, resuspensión de las hojas valvulares, y plegado del borde libre de la hoja. Para las estenosis las reparaciones consisten en la comisurotomía o en el raspado de la hoja valvular para desenrollarla y mejorar la adaptación de las hojas. Para aquellos pacientes que presentan perforación, la reparación se efectúa mediante el cierre de ésta con una simple sutura o con un pequeño parche.

Resultados

Entre 1990 y 2002 se informaron mundialmente 761 adultos con edad media de 36 años, que sufrieron reparación valvular aórtica debido a insuficiencia valvular utilizando las técnicas anteriormente descritas. Las válvulas bicúspides se observaron en el 30% de los casos, y las etiologías de la insuficiencia fueron congénitas (27%), reumáticas (32%) y degenerativas (38%). La gran mayoría de los pacientes presentaron insuficiencia aórtica aislada (83%) o con algún grado de estenosis (16%), y el 1% tenía estenosis aislada. Se informaron procedimientos sobre una sola válvula en el 36%, reducción circunferencial en el 49%, extensión mediante pericardio en el 11%, y otros procedimientos adicionales en el 26%. La morbilidad perioperatoria varió entre el 3.6% y el 23%, y la mortalidad temprana entre 0 y el 8%. El promedio de supervivencia a los 5 años para los 117 pacientes en que se informó fue del 97%, y a los 10 años, entre 140 pacientes, del 81%. Se observó mayor índice de recurrencia del esperado, con reaparición significativa de la insuficiencia aórtica que requirió reoperación en el 10% de los pacientes durante 4 años de seguimiento. A un total de 205 individuos con edad promedio de 25 años se les realizó reparación valvular utilizando la técnica con extensión pericárdica. La mortalidad temprana fue del 1.5% y la tardía del 2.4% luego de un seguimiento de 48 meses. Durante dicho seguimiento ningún paciente sufrió evento tromboembólico, si bien el 2.4% desarrolló endocarditis infecciosa. El promedio de supervivencia a los 5 años fue del 94%, y el promedio en ese tiempo libre de reoperación, del 91%. Seis de los trabajos revisados informaron la causa más común de fracaso de la reparación valvular, que fue la progresión de la enfermedad reumática que involucraba dicha reparación en el 50% de los

pacientes. La segunda causa fue la dehiscencia de la línea de sutura que ocurrió en el 23% de los sujetos.

Discusión

El tratamiento óptimo de la insuficiencia aórtica sería el reemplazo o la reparación de la válvula, que la lleve a su estado previo a la enfermedad, sin la necesidad de anticoagulación de largo plazo y que dure toda la vida. Actualmente dicho tratamiento no existe, y si bien las válvulas mecánicas pueden durar toda la vida del paciente, ocurren complicaciones derivadas de la anticoagulación con frecuencia de 2.3 a 6.8 cada 100 pacientes por año. Específicamente las complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación para las válvulas mecánicas aparecen con frecuencia de 1.7 por paciente y por año. Los resultados sugieren que la durabilidad temprana de la reparación de la válvula aórtica es similar a la del autoinjerto pulmonar o a la del reemplazo con homoinjerto valvular en las personas más jóvenes, aunque su duración es menor, si bien probablemente mayor que la de la primera generación de bioprótesis. Con mayor duración comprobada, ahora se recomienda la 3ª generación de bioprótesis para los pacientes más jóvenes en lugar de las prótesis mecánicas, si bien sus resultados son desconocidos. La aplicación de técnicas simples de reparación valvular puede tener mayor éxito a largo plazo que las técnicas que incluyen la reparación directa de las anomalías de las hojas valvulares. La reparación valvular no debería agregar morbilidad adicional a la operación. Incluyendo todos los tipos de reparaciones, los tiempos medios de clampeo y de puente cardiopulmonar para 284 operaciones fueron de 81 y 141 minutos, respectivamente. Las 205 operaciones para efectuar la extensión pericárdica requirieron tiempos medios similares de 87 y 110 minutos, respectivamente. A medida que pasa el tiempo y se gana mayor experiencia con las nuevas técnicas quirúrgicas los resultados mejoran. En 2000, un estudio de 22 años de duración encontró que solamente el 57% de las reparaciones valvulares aórticas continuaban siendo competentes luego de 2 décadas, y que la mayoría de los adultos requeriría tarde o temprano reemplazo valvular. Más recientemente, los resultados provenientes de series retrospectivas de 15 años, encontraron que el tiempo libre de reoperación luego de la reparación aórtica valvular fue del 87% a los 5 años, con mortalidad temprana del 0.6%.

Conclusión

Si bien en el corto plazo la reparación aórtica valvular tiene similares resultados en comparación con el reemplazo bioprotésico, el homoinjerto y los autoinjertos pulmonares en términos de morbilidad, mortalidad y tiempos operatorios, la duración a largo plazo como grupo no ha demostrado ser equivalente. Los pacientes con enfermedad valvular reumática parecen tener incidencia incrementada de recurrencia y fracaso de la reparación. Si bien la dehiscencia de la línea de sutura continúa siendo la complicación temprana y tardía de la reparación, la morbilidad y mortalidad a largo plazo es baja, y dicha reparación valvular puede constituir una opción en pacientes seleccionados minuciosamente, si bien la incapacidad de las técnicas para modificar los resultados no permite extraer una conclusión definitiva. Se requieren más subanálisis en series mayores, concluyen los autores, para definir las técnicas de reparación duraderas. La reparación valvular es una terapia bien establecida para la enfermedad aórtica valvular, si bien es una técnica en evolución que requiere mejor definición de los abordajes exitosos.

Autoevaluación de Lectura

En los pacientes adultos jóvenes el reemplazo valvular para las patologías de la válvula aórtica:

- A. presenta excelentes resultados a largo plazo.**
- B. requiere anticoagulación.**
- C. se debe evaluar la durabilidad de la prótesis.**
- D. todas las respuestas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los Angeles, EE.UU.

Las nuevas estrategias destinadas a modificar no sólo el nivel de las lipoproteínas de alta densidad sino también sus características biológicas y moleculares surgen como novedosas posibilidades terapéuticas en pacientes con enfermedad cardiovascular.

American Heart Journal 147(6):939-941, Jun 2004

Autores:

Fonarow GC y Watson KE

Institución/es participante/s en la investigación:

UCLA Preventive Cardiology Program, Los Angeles, EE.UU.

Título original:

[High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Therapeutic Target to Reduce Cardiovascular Events]

Título en castellano:

Colesterol Asociado con Lipoproteínas de Alta Densidad como Blanco Terapéutico para Reducir Eventos Cardiovasculares

Los beneficios de la reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular son bien conocidos. Varios estudios amplios, prospectivos, aleatorizados y controlados también demostraron clínicamente y angiográficamente las ventajas de la disminución del LDLc en la incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Estas investigaciones han tenido como blanco terapéutico al descenso del LDLc con estatinas con o sin modificación del estilo de vida o cirugía. Las estrategias se asociaron, en términos generales, con una reducción del 20% al 42% en la frecuencia de eventos cardiovasculares mayores sin aumento del índice de mortalidad no cardiovascular. El beneficio de la disminución del LDLc se observa en hombres y mujeres, en personas jóvenes y de edad avanzada, en diabéticos y no diabéticos e incluso en individuos con niveles de LDLc inferiores a los 100 mg/dl. Las recomendaciones actuales nacionales e internacionales les establecen como prioridad el descenso del LDLc en la reducción del riesgo cardiovascular. Si bien no existen dudas de que esta fracción de lípidos es la principal lipoproteína aterogénica, otros lípidos también parecen intervenir en la aterogénesis. Estos incluyen las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Con la finalidad de descender aún más el riesgo cardiovascular y de accidente cerebrovascular se han intentado otras estrategias terapéuticas dirigidas especialmente a estas otras fracciones de lípidos, particularmente las HDL. Estudios epidemiológicos prospectivos mostraron una fuerte relación inversa entre el colesterol asociado con las HDL (HDLc) y la enfermedad coronaria (EC). El riesgo de EC asociado con un bajo nivel de HDLc es independiente de la concentración del LDLc, de otros parámetros de lípidos y de otros factores no lipídicos de riesgo cardiovascular. Estos estudios establecieron que el riesgo desciende en un 2% a un 3% por cada mg por dl de aumento en el nivel de HDLc, luego del ajuste por otros factores de riesgo. En forma semejante se observó una relación inversa entre la apolipoproteína A-I, el principal componente estructural de las HDL y la enfermedad cardiovascular. La prevalencia de deficiencia de HDL (por debajo de 35 mg/dl) en hombres con EC prematura alcanza a un 40%. Los estudios experimentales han confirmado las propiedades antiaterogénicas de las HDL, inclusive antiinflamatorias, antioxidantes, antiagregantes, anticoagulantes y antifibrinolíticas. Las HDL inhiben la quimiotaxis de monocitos, la adhesión de leucocitos al endotelio, la disfunción endotelial, la oxidación de las LDL y la activación del complemento y plaquetas. Existen indicios de que la modificación oxidativa de las LDL atrapadas en la pared de los vasos es crucial para la estimulación de genes proinflamatorios que son esenciales en el reclutamiento de células inflamatorias y en el inicio y la progresión del proceso inflamatorio. Es por ello que la capacidad de las HDL de inhibir la oxidación de las LDL en la pared del vaso puede traducirse en un fuerte efecto antiinflamatorio y antiaterogénico. Las HDL también

estimulan la producción de prostaciclina, la proliferación de las células endoteliales y de músculo liso, y la activación de las proteínas C y S. La expresión excesiva del gen humano de la apolipoproteína A-I aumenta los niveles de HDLc y atenúa en forma marcada la arteriosclerosis a pesar de la hipercolesterolemia, en modelos experimentales. Varias líneas de investigación sugieren que los niveles bajos de HDLc intervienen en forma directa en la patogenia de la arteriosclerosis y por lo tanto, en conjunto, sugieren que estas partículas pueden ser un promisorio blanco terapéutico. Sin embargo, aún no se han establecido los beneficios de elevar las concentraciones de HDL sobre la evolución cardiovascular. El nivel bajo de HDLc a menudo se acompaña de otros factores de riesgo como diabetes, resistencia a la insulina, obesidad, inactividad física, factores genéticos e hipertensión, por lo cual es difícil establecer la influencia aislada del HDLc. De hecho, algunas mutaciones en el gen de apolipoproteína A-I se asocian con concentración baja de HDL sin un incremento paralelo en el riesgo cardiovascular. Por su parte, algunas mutaciones en la proteína de transferencia de éster de colesterol causan un incremento en el nivel de HDLc sin que esto se acompañe de un efecto cardioprotector. No se han realizado trabajos clínicos diseñados específicamente para determinar si la elevación del nivel de la fracción total de HDL o de subpoblaciones específicas se asocian con reducción de la incidencia de patología arteriosclerótica. Los niveles circulantes de HDL se pueden elevar en forma directa mediante el incremento de la síntesis de la apolipoproteína A-I, al inhibir la depuración de dicha apolipoproteína o por ambos mecanismos. Se ha visto que la concentración de HDL aumenta con el ejercicio aeróbico regular, con el consumo moderado de alcohol, con la pérdida de peso y con la interrupción del hábito de fumar, entre otros. Los niveles de HDL descienden con el tabaquismo, obesidad, menopausia y con las dietas ricas en carbohidratos. Las estatinas, niacina, derivados de ácido fíbrico, fenitoína y terapia de reemplazo hormonal son agentes que elevan el nivel de HDL aunque en forma leve y variable. Los autores mencionan la revisión de Dean y colaboradores sobre los trabajos clínicos que evaluaron los cambios en el nivel de HDLc y LDLc en relación con la evolución clínica. A pesar de la inclusión de 51 estudios que abarcaron una amplia cantidad de pacientes, las modificaciones en el nivel de HDLc no representaron un factor predictivo significativo lineal de las diferencias entre los índices de mortalidad cardiovascular observados y esperados (sobre la base de las modificaciones en el colesterol total y LDLc). Aun así, los resultados no pueden interpretarse como falta de beneficio cardiovascular de las terapias que elevan el HDLc. Tal como los autores de la revisión lo señalaron, la mayoría de los agentes farmacológicos actualmente disponibles sólo producen pequeñas modificaciones en la concentración de HDLc, generalmente por debajo del 10%. A pesar de las asociaciones epidemiológicas observadas, se necesitan cambios más intensos para demostrar un descenso sustancial del riesgo. Cabe recordar que en un principio los profesionales eran reacios a aceptar los resultados de los primeros estudios en los que sólo se observaban reducciones leves de los niveles de LDLc y de los eventos cardiovasculares. Sólo se produjo un cambio importante de actitud con la aparición de las estatinas que se asocian con disminuciones notorias en esta fracción de lípidos. Asimismo, debido a la complejidad del metabolismo de los lípidos, con los tratamientos actuales que actúan en múltiples sitios es difícil aislar los efectos del HDLc sobre el riesgo cardiovascular. Por otra parte, el método empleado por los autores de la revisión sistemática puede ser insensible para detectar un efecto significativo. La determinación del nivel de HDL es una medición estática que no refleja la eficiencia del flujo de colesterol entre tejidos y el transporte reverso. Los efectos antiaterogénicos del flujo reverso de colesterol pueden ser mejor valorados por esta vía que por la mera concentración de HDL. El tamaño y composición de las HDL puede ser una mejor medición del potencial aterogénico; se ha visto que durante la respuesta de fase aguda, las HDL pierden paroxonasa y apolipoproteína A-I y se tornan prooxidantes y proinflamatorias. Los pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente detectable suelen tener HDL que no evitan la formación e inactivación de fosfolípidos oxidados en comparación con HDL control. Varias estrategias que influyen sobre las características biológicas y moleculares de las HDL están siendo investigadas en la actualidad. Entre ellas cabe mencionar la administración directa de apolipoproteína A-I o de HDL reconstituidas con apolipoproteína A-I^{MILANO} (una forma mutante de la apolipoproteína A-I). Asimismo, algunos fármacos que activan subtipos específicos de receptores hormonales nucleares, particularmente rexinoides, son evaluados en ensayos clínicos. Otra opción terapéutica novedosa está representada por agentes que aumentan la expresión, actividad o ambas funciones de los receptores hepáticos de depuración de las HDL con la finalidad de incrementar el transporte reverso de colesterol. La terapia con HDL también puede tener una aplicación directa en el tratamiento agudo de la enfermedad cardiovascular, en el sitio de la placa vulnerable e inestable. Infusiones en dosis altas e inyecciones repetidas de dosis bajas de variantes o simuladores de apolipoproteína A-I en forma

de complejos con fosfolípidos se asocian con efectos marcados sobre la progresión y regresión de la arteriosclerosis en modelos animales. Estos resultados positivos motivaron la hipótesis de que las HDL sintéticas podrían representar una nueva modalidad de terapia para pacientes con síndromes coronarios agudos. Recientemente se comunicó que el complejo de apolipoproteína A-I_{MILANO}/fosfolípido administrado por vía intravenosa en 5 dosis a intervalos semanales en enfermos con eventos coronarios agudos se asocia con regresión significativa del volumen de la placa de ateroma en el segmento blanco según el registro Doppler intravascular. Este estudio brinda el mejor ejemplo de que las HDL como blanco directo pueden ser una opción positiva en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en el hombre. Las estrategias que sólo elevan los niveles de HDL en sangre pueden no ser suficientemente beneficiosas; los cambios cualitativos parecen esenciales en este contexto.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué partículas parecen más promisorias para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en el hombre?

- A. Apolipoproteína A.
- B. Apolipoproteína A-I_{MILANO}.
- C. Apolipoproteína B.
- D. Ninguna de ellas.

[Respuesta Correcta](#)

ANALIZAN EL PAPEL DE LA ALDOSTERONA EN EL DAÑO CARDIOVASCULAR

Boston, EEUU

El bloqueo de la aldosterona es el único mecanismo que impedirá el daño cardiovascular. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de bloqueadores de los receptores de angiotensina sólo es efectivo hasta que aumenta la concentración de potasio.

Climacteric 6(Supl. 3):29-35, Oct 2003

Autores:

Williams GH

Institución/es participante/s en la investigación:

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

Título original:

[Cardiovascular Benefits of Aldosterone Receptor Antagonists]

Título en castellano:

Beneficios Cardiovasculares de los Antagonistas del Receptor de Aldosterona

Introducción

La aldosterona es secretada por la corteza suprarrenal. Su principal función es la reabsorción de sodio y la eliminación de potasio por las células epiteliales de los segmentos distales de los nefrones, manteniendo, por lo tanto, los niveles de sodio, agua y potasio. La secreción de

aldosterona está controlada por dos factores fisiológicos: la activación del sistema renina-angiotensina (SRA), específicamente por la concentración de angiotensina II, y el nivel de potasio. La retroalimentación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es un mecanismo bien caracterizado de regulación de electrolitos y agua, e igual de importante es el mecanismo de retroalimentación del potasio. En respuesta a concentraciones elevadas de dicho elemento, aumenta la secreción de aldosterona, lo que a su vez incrementa la excreción de potasio de los riñones, hasta que los niveles vuelven a los valores normales. Este sería el principal mecanismo de control de la secreción de aldosterona en los organismos vivos; en la escala evolutiva, esto fue complementado por el SRAA. De hecho, gran parte de la maquinaria de homeostasis de electrolitos y agua en animales superiores puede ser interpretada como una respuesta a la evolución de criaturas marinas a animales terrestres, que viven en zonas donde las fuentes de sal y agua no están garantizadas. Ya hace más de un siglo se ha reconocido a la activación anormal de SRAA como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Rápidamente surgieron estrategias terapéuticas para dicha enfermedad, que incluyeron primero a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y, posteriormente, a bloqueantes de los receptores de angiotensina tipo II (BRA). Estos agentes son muy usados en la actualidad con el fin de reducir el daño a órganos terminales y ayudar a una remodelación favorable, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión (HTA) y condiciones relacionadas. Se había asumido que el bloqueo de la producción o de la acción de la angiotensina II, estímulo de la secreción de aldosterona, era todo lo que se necesitaba para inhibir los efectos de la aldosterona en la progresión de enfermedad. Los IECA y BRA demostraron ser muy efectivos en suprimir la acción de la aldosterona durante los primeros meses de tratamiento, pero el efecto no se mantiene en las terapias crónicas, probablemente debido al incremento en los niveles plasmáticos de potasio. En un estudio se observó una gran reducción de la mortalidad cuando a pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con IECA más un diurético del asa, con o sin digoxina, se les agregó el antagonista de la aldosterona espironolactona, en dosis relativamente bajas. Este beneficio se logró incluso sin cambios significativos en la presión arterial. Lo cual significa que bloqueando el SRA se logran beneficios, pero bloqueando a la aldosterona, éstos resultan aun mayores.

Mecanismos de enfermedad cardiovascular asociada a aldosterona

Los efectos adversos asociados a la aldosterona en el sistema cardiovascular involucran a la remodelación de tejido anormal con disfunción asociada. La supresión de la aldosterona es una estrategia obvia para mejorar los resultados cardiovasculares, pero hay otras que pueden ser útiles. Un autor afirmó que la remodelación vascular coronaria asociada a la aldosterona se debería a fibrosis, mientras que otro indicó que esta fibrosis no sería el evento primario, sino el resultado de un proceso de reparación luego de la infiltración de células inflamatorias con necrosis. Varios estudios sugirieron que la aldosterona tendría actividad directa en la inducción de daño inflamatorio en las arterias coronarias de ratas. Sin embargo, debido a que los niveles de aldosterona usados en los modelos eran suprafisiológicos, cabe preguntarse si valores normales pueden tener el mismo efecto. Esta cuestión fue evaluada en un ensayo en que se estudiaron ratas hipertensas tratadas con un inhibidor del óxido nítrico (L-NAME) con el fin de suprimir la vasodilatación mediada por dicho óxido. A partir del día 11, y durante 3 días, se administró a las ratas una dosis subpresora de angiotensina II, tras lo cual se realizaron 4 experimentos cuyos resultados demuestran claramente que los niveles fisiológicos de aldosterona tienen efectos similares a los suprafisiológicos. En las ratas tratadas sólo con L-NAME/angiotensina II/NaCl se observó un daño importante (hipertrofia cardíaca, necrosis miocárdica, proteinuria y arteriopatía renal), mientras que en los animales adrenalectomizados los efectos casi se eliminaron. Algo similar se observó en animales no adrenalectomizados tratados con eplerenona. Sin embargo, el tratamiento de animales adrenalectomizados con L-NAME/angiotensina II/NaCl, junto con aldosterona, indujo grados similares de necrosis miocárdica que en las ratas controles no adrenalectomizadas tratadas sólo con L-NAME/angiotensina II/NaCl. En el mismo modelo se obtuvieron resultados similares en estudios de excreción de proteínas urinarias. Estos resultados demuestran claramente que la aldosterona, en niveles fisiológicos, se asocia a necrosis fibrinoide de las pequeñas arterias y arteriolas, y que el proceso no ocurre en ausencia de aldosterona. En el contexto del efecto protector del antagonista del receptor de aldosterona, eplerenona, es importante determinar si la reducción de daño miocárdico lograda en el experimento es causada por reducción de los niveles de aldosterona o por elevación de los niveles de potasio, secundario a bloqueo del receptor de mineralocorticoides. Para aclarar esto, las ratas tratadas con L-NAME/angiotensina II/NaCl fueron alimentadas con grandes cantidades de potasio o tratadas con eplerenona. Sólo el tratamiento con

epplerenona logró disminuir la necrosis miocárdica, lo que sugiere que la reducción del daño cardiovascular se asocia con el bloqueo de la aldosterona, además del efecto que pueda tener el incremento en los niveles de potasio. Clínicamente, los estudios en animales implican que, cualquiera sea la estrategia de tratamiento usada en la enfermedad cardiovascular, los procedimientos que incrementen los niveles de aldosterona también aumentarán el riesgo de progresión de enfermedad. De hecho, los especialistas cardiovasculares desde hace mucho tiempo se preocupan por ciertos tratamientos, como por ejemplo el uso de diuréticos, que pueden estimular el SRAA y aumentar los niveles de aldosterona. Otro experimento útil para comprobar los efectos de la aldosterona elevada fisiológicamente puede realizarse con ratas tratadas con L-NAME/angiotensina II/NaCl, comparando los efectos de una dieta rica en sal (bajos niveles de aldosterona) o baja en sal (altos niveles de aldosterona): a pesar de los niveles elevados de aldosterona sérica se produce poco daño cardíaco. Las dos conclusiones principales son que al menos una modesta ingesta de sal es factor obligado en el daño cardiovascular inducido por aldosterona y que probablemente no existe correlación directa entre niveles de aldosterona y gravedad del daño cardiovascular inducido por ella. En términos clínicos esto implica que si se pudiera persuadir a los pacientes de eliminar la sal de la dieta, probablemente no sería necesario prescribir agentes que bloqueen al receptor mineralocorticoideo. Sólo una semana después de administrar aldosterona a ratas se ven incrementos significativos en el nivel de mensajeros moleculares proinflamatorios, efecto que se reduce ante la administración del bloqueante de receptor de aldosterona, eplerenona. Por lo tanto, se identificaron numerosos pasos en la cadena de eventos asociados a aldosterona que llevarán a fibrosis cardíaca. Se desconocen otros potenciales pasos adicionales y los mecanismos responsables del requerimiento obligatorio de sodio.

Conclusiones

En general, los resultados de los estudios revisados demuestran que la aldosterona se asocia a daño cardiovascular. La inflamación es uno de los mecanismos principales del daño cardiovascular inducido por aldosterona, pero puede no ser el principal. Sólo es posible evitar los efectos adversos de la aldosterona a través del bloqueo de los receptores mineralocorticoideos, o eliminando la sal de la dieta. En resumen, además de los efectos clásicos en la retención de sodio, expansión de volumen y pérdida de potasio, la aldosterona se asocia a daño cardiovascular a través de un mecanismo que parece involucrar una interacción entre el receptor de aldosterona, el sodio de la dieta, y la activación de una variedad de moléculas mensajeras.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo está controlada la secreción de aldosterona?

- A. A través de la secreción de angiotensina II.**
- B. A través de la concentración de potasio.**
- C. Ambas son correctas.**
- D. Ninguna es correcta.**

[Respuesta Correcta](#)

● INVESTIGAN MAYOR MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON POLIARTRITIS INFLAMATORIA

Norwich, Reino Unido

Los factores de riesgo cardiovascular no serían los responsables del incremento de fallecimientos por causa cardiovascular en pacientes con poliartritis inflamatoria.

Rheumatology 43(6):731-736, Jun 2004

Autores:

Goodson NJ, Silman AJ, Pattison DJ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

ARC Epidemiology Unit, University of Manchester Medical School, Manchester; EPIC-Norfolk, Institute of Public Health, University of Cambridge, Cambridge; Norfolk Arthritis Register, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich; Reino Unido

Título original:

[Traditional Cardiovascular Risk Factors Measured Prior to the Onset of Inflammatory Polyarthritis]

Título en castellano:

Factores de Riesgo Cardiovascular Medidos Antes del Inicio de la Poliartritis Inflamatoria

Introducción

Los pacientes con artritis reumatoidea (AR) fallecen por las mismas causas que la población general, pero a edad más temprana; se ha observado que la mortalidad está aumentada en pacientes con AR, y que la enfermedad cardiovascular (ECV) es el factor principal del exceso de fallecimientos. En pacientes con poliartritis inflamatoria (PI) también se ha registrado este exceso de fallecimientos debido a ECV. Hay varias explicaciones posibles para esto. Una de ellas refiere que la enfermedad inflamatoria asociada con PI puede promover aterosclerosis. Los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR), pueden predecir riesgo futuro de enfermedad coronaria (EC) en la población general. En pacientes con AR, aquellos que presentan enfermedad inflamatoria más activa son los que tienen mayor riesgo de muerte debido a ECV y muerte por todas las causas. Otra explicación posible es que la PI y la ECV compartan los factores de riesgo. El principal candidato es el tabaquismo. Un estudio demostró mayor riesgo de enfermedad articular inflamatoria en los fumadores, lo que es particularmente cierto en el caso de artritis con factor reumatoideo positivo. Otro factor de riesgo puede ser la obesidad; en una investigación se observó que estaba asociada con PI reciente. La dislipidemia es una complicación reconocida de la AR, pero no se ha podido establecer si las anomalías observadas en los lípidos son anteriores a la aparición de la artritis. Asimismo, es difícil obtener información sobre otros factores de riesgo, como la presión arterial (PA). Para evaluar adecuadamente la relación entre factores de riesgo de EC y aparición de PI se requiere un estudio prospectivo a gran escala basado en la población. Los autores de este artículo efectuaron un control prospectivo de dos cohortes de pacientes con el propósito de examinar la incidencia de diferentes enfermedades, incluida la EC. La hipótesis evaluada refiere que los factores de riesgo tradicionales de EC también se asocian con mayor riesgo de PI.

Métodos

Fueron estudiados pacientes de la cohorte del estudio de Perspectiva Europea de Investigación del Cáncer (EPIC), con registro de los nuevos casos de PI. Cada caso fue comparado con 2 controles y con sus factores de riesgo basales de EC. El estudio EPIC incluyó a 25 633 mujeres de 45-75 años a las que se les realizó un control médico que incluyó la evaluación de factores de riesgo de ECV. Las participantes fueron interrogadas acerca del antecedente de tabaquismo y diabetes. Se midió la altura, peso, PA, colesterol total, HDL y triglicéridos. Estas pacientes también formaron parte de la población del estudio de averiguación de nuevos casos de PI (NOAR), que incluyó a personas que consultaban por presentar tumefacción en 2 o más articulaciones que durara al menos 4 semanas. Se fusionaron las bases de datos del EPIC y NOAR para identificar a las mujeres que participaron en el primero y fueron posteriormente incluidas en el segundo como casos de PI. Se evaluaron los factores de riesgo de EC como variables continuas; el tabaquismo fue analizado de tres formas: 1)

con la clasificación de los pacientes en los que alguna vez fumaron, los que nunca fumaron, o fumadores; 2) mediante la clasificación de los fumadores en los que consumen más o menos de 20 paquetes por año; y 3) con el uso de la cantidad de paquetes por año como variable continua. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se lo analizó como variable continua y categórica. Las personas con 15% de exceso de riesgo coronario a 10 años son pacientes de alto riesgo; aquellas que presentan un 30% de exceso de riesgo deben ser urgentemente tratadas para su reducción.

Resultados

En la cohorte del estudio EPIC se presentaron 91 casos de PI; 63 de ellos eran mujeres. En la primera visita realizada por los pacientes del estudio NOAR, 34 pacientes tenían AR, y 29 presentaban factor reumatoideo positivo. La diabetes fue infrecuente, pero más común en los casos que en los controles. La mayor parte de los casos se trató de fumadores, respecto de los controles; y tenían mayor predisposición a fumar más de 20 paquetes anuales. Hubo poca diferencia en la distribución de las concentraciones séricas de lípidos, PA sistólica y diastólica o IMC entre los dos grupos. Hubo un moderado incremento en el porcentaje de riesgo de ECV a 10 años en los casos en comparación con los controles. Se compararon los factores de riesgo individuales entre los dos grupos; la mayor diferencia estuvo en el tabaquismo, especialmente en los hombres fumadores, que presentaron un incremento de 4 veces en el riesgo de PI. También hubo incremento del riesgo asociado con diabetes, tanto en hombres como en mujeres. Se observó poca diferencia entre los casos y los controles en el riesgo de ECV a 10 años, y cada 1% de incremento en el puntaje de riesgo se asoció con un 2% no significativo de incremento en el riesgo de PI. Se confirmó el efecto nulo cuando se repitieron los análisis en personas con factor reumatoideo positivo. La obesidad sólo se asoció con PI en las personas que presentaron artritis dentro de los 18 meses de la evaluación realizada en el estudio EPIC, y no fue un factor de riesgo en aquellos con mayor intervalo de tiempo transcurrido entre la medición del IMC y la presentación de la PI.

Discusión

El estudio confirmó que el tabaquismo se asocia con mayor riesgo de PI. Además, se observó que los niveles séricos de lípidos y la PA no se encuentran aumentados antes de la aparición de PI. La principal conclusión respecto de la hipótesis del estudio es que los factores de riesgo cardiovasculares estándar no están aumentados antes de la aparición de la PI, a excepción del tabaquismo. El exceso de mortalidad por ECV en estas personas debe explicarse por otras razones. Una limitación del estudio consiste en que, si bien se basó en una cohorte grande de más de 25 000 pacientes, sólo 91 de los participantes presentaron PI, de los cuales 28 eran hombres. Esto refleja la baja incidencia de PI en la población general. Además, los casos en el estudio tenían PI y no AR. Los autores señalan que no es correcto considerar que los pacientes tienen AR en las primeras etapas de la PI, aunque en el seguimiento el número de pacientes que cumplen con los criterios para ser clasificados con AR aumenta sustancialmente. También demostraron que dentro del estudio NOAR la presencia de factor reumatoideo fue el principal factor de predicción de mortalidad cardiovascular futura, mientras que el sólo hecho de cumplir con los criterios de AR no fue predictivo. Por lo tanto, cabe señalar que al restringir el análisis al grupo de pacientes con factor reumatoideo positivo no se registraron diferencias en los resultados. La observación en el NOAR de incremento de la mortalidad por ECV en sujetos seropositivos no puede ser explicada por los riesgos cardiovasculares premórbidos. Si bien el tabaquismo es un factor de riesgo clave en la PI, especialmente en los hombres, deben existir, señalan los expertos, otros factores que expliquen la mayor mortalidad por ECV en sujetos con AR. Habría otros factores clave, además de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales responsables de promover la ECV en estos pacientes. Varios nuevos factores de riesgo de ECV identificados en la población general son de interés en la AR. La inflamación es un importante marcador de mayor riesgo de ECV en la población general. Los niveles de PCR se asocian con riesgo de EC en la población y a fallecimiento por causa coronaria o infarto miocárdico en pacientes con ECV establecida. En la población con AR la inflamación, medida a través de la actividad de la enfermedad, demostró que predice la mortalidad por todas las causas; a su vez, el mayor recuento de articulaciones inflamadas y las tasas de eritrosedimentación elevadas se asociaron con mayor mortalidad cardiovascular. Otros marcadores de inflamación comunes a la AR y la aterosclerosis son las moléculas de adhesión solubles, la activación de macrófagos que produce aumento de la expresión de FNT- α , IL-6 y metaloproteinasas, y la activación de linfocitos T y B. Por lo tanto, es probable que si la EC es una enfermedad inflamatoria, las condiciones inflamatorias comórbidas como la AR puedan potenciar la aterosclerosis. Otro factor importante luego del establecimiento de la PI es el tratamiento. Las drogas como el metotrexato o la sulfasalazina pueden aumentar el nivel de

homocisteína, uno de los nuevos factores de riesgo reconocidos de ECV. El uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos puede potenciar la hipertensión, mientras que los corticoides pueden tener efectos colaterales adversos de ECV. Es probable, concluyen los autores, que el incremento de la mortalidad por ECV observado en la AR esté causado por factores que aparecen durante el proceso de la enfermedad inflamatoria o con el tratamiento.

Trabajos Distinguidos, Cardiología , integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada