



Volumen 13, Número3, Enero 2005

Resúmenes SIIC

● ANALIZAN LA EFICACIA DEL TADALAFILO EN LA HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA

Nápoles, Italia

La administración de 20 mg de tadalafilo día por medio representa una estrategia terapéutica promisoriosa en pacientes con hipertensión pulmonar primaria que no responden al tratamiento convencional.

Annals of Internal Medicine 141(9):743-744, Nov 2004

Autores:

Palmieri EA, Affuso F, Fazio S, Lembo, D

Institución/es participante/s en la investigación:

University Federico II Medical School, Nápoles, Italia

Título original:

[Tadalafil in Primary Pulmonary Arterial Hypertension]

Título en castellano:

Tadalafilo en Hipertensión Pulmonar Primaria

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que puede ser beneficioso en enfermos con hipertensión pulmonar primaria (HPP). Sin embargo, debido a su acción de corta duración se requiere de la administración de varias dosis por día. En esta oportunidad, los autores describen a una paciente con HPP en estadio terminal que mejoró con el tratamiento con tadalafilo, un inhibidor enzimático de acción prolongada.

Descripción del caso

Una mujer de 72 años fue internada por insuficiencia cardiopulmonar progresiva como consecuencia de HPP diagnosticada 5 años antes. Desde ese momento había recibido terapia permanente con oxígeno y tratamiento con digoxina, amlodipina, furosemida, clonazepam y acenocumarol. En la internación más reciente, la paciente presentaba disnea y edema intensos que habían evolucionado en el transcurso de los últimos 3 meses. Su presión arterial era de 110/70 mm Hg, su frecuencia cardíaca de 102 latidos por minuto y su frecuencia respiratoria de 32 por minuto. Durante la terapia con oxígeno (fracción inspirada de 35%), la PO_2 era de 55 mm Hg. El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal e hipertrofia de ventrículo derecho. En la radiografía de tórax se observaba cardiomegalia sin signos de edema pulmonar. El estudio Doppler revelaba dilatación de cámaras derechas con regurgitación tricuspídea derecha grave y presión pulmonar sistólica pico estimada de 105 mm Hg. La tomografía computarizada de tórax excluyó embolia de pulmón. A pesar de la administración de diuréticos por vía intravenosa y de la terapia óptima con oxígeno, la condición hemodinámica de la enferma no mejoró sustancialmente; la administración de epoprostenol debió interrumpirse por hipotensión arterial sintomática. Se indicó tadalafilo en dosis de 20 mg por vía oral en días alternos, como terapia adyuvante al tratamiento de base. Luego de dos semanas de tratamiento con este agente, la enferma mejoró considerablemente (la disnea mejoró de clase IV a clase III de la clasificación de la *New York Heart*

Association). El único efecto adverso fue ligera hipotensión arterial que cedió con la interrupción de amlodipina. El edema de piernas se redujo considerablemente, la PO_2 mejoró a 70 mm Hg (fracción inspirada de oxígeno de 0.28%) y la ecocardiografía reveló notable disminución de la presión pulmonar sistólica (80 mm Hg). Por lo tanto, la dosis de diuréticos por vía intravenosa pudo reducirse progresivamente y se pasó a la vía oral. La enferma pudo ser dada de alta. Después de 6 meses de terapia con tadalafilo, el estado funcional mejoró aun más (clase funcional II a III); la presión arterial se mantuvo normal y estable, hubo reducción más marcada de la frecuencia cardíaca y respiratoria y desapareció el edema de piernas. La PO_2 arterial durante la terapia con oxígeno (fracción inspirada de 0.24%) se mantuvo estable por encima de 70 mm Hg y el Doppler mostró reducción progresiva de la presión pulmonar sistólica pico (hasta 65 mm Hg). Los diuréticos orales se redujeron y solo se indicó oxigenoterapia durante la actividad física.

Discusión

El sildenafil prolonga los efectos de los vasodilatadores endógenos al estabilizar el 3',5'-monofosfato cíclico de guanosina en células de músculo liso vascular de arteria pulmonar. A través de este mecanismo se reduce la presión media en dicho vaso, el cociente de resistencia vascular entre el lecho pulmonar y sistémico y mejora la relación ventilación-perfusión, la oxigenación arterial y la capacidad funcional. Sin embargo, debido a su corta vida media –aproximadamente 4 horas– el fármaco debe ser administrado varias veces por día, fenómeno que se asocia con reducción de la adhesión y con aumento sustancial del costo de la terapia a largo plazo. En la paciente referida con HPP terminal, el tratamiento prolongado con tadalafilo (cuya vida media es de 18 horas) fue seguro y se asoció con mejoría notable de los parámetros hemodinámicos y de la oxigenación arterial. Estos beneficios se acompañaron de mejoría clínica y del estado funcional. En virtud de que la vida media del tadalafilo es casi 5 veces más larga que la del sildenafil, el primero puede administrarse una vez al día e incluso día por medio, situación que lo torna ampliamente ventajoso para el tratamiento de pacientes con HPP, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal ventaja del tadalafilo, respecto del sildenafil, en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar primaria (HPP)?

- A. Se asocia con menos efectos adversos.**
- B. Puede administrarse una vez por día e incluso en días alternos.**
- C. Se asocia con reducción más importante de la presión pulmonar.**
- D. No presenta ninguna ventaja.**

Respuesta Correcta

● INFLUENCIA DE LAS TRANSFUSIONES EN PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Durham, EE.UU.

Las transfusiones, en el contexto de síndromes coronarios agudos, parecen asociarse con mayor mortalidad aun después del ajuste según otros factores que influyen en la evolución.

JAMA 292(13):1555-1562, Oct 2004

Autores:

Rao SV, Jollis JG, Harrington RA y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Duke Clinical Research Institute, Durham, EE.UU.

Título original:

[Relationship of Blood Transfusion and Clinical Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndromes]

Título en castellano:

Relación entre la Transfusión y la Evolución Clínica en Pacientes con Síndromes Coronarios Agudos

Introducción

La utilización de procedimientos invasivos para el tratamiento de la enfermedad isquémica cardíaca se triplicó en las últimas dos décadas y es muy probable que se eleve aun más en pacientes de riesgo elevado. Este fenómeno, en combinación con el mayor uso de fuertes fármacos fibrinolíticos y antitrombóticos, contribuyó al incremento en el riesgo de sangrado y, por ende, de la indicación de transfusiones en pacientes con enfermedad cardiovascular. Si bien en teoría este tratamiento debería asociarse con mayor disponibilidad de oxígeno tisular y mejor evolución clínica, no hay evidencia definitiva que avale esta suposición, y de hecho algunos estudios no indican mayor oxigenación tisular en relación con dicha terapia. En general, las investigaciones al respecto mostraron resultados muy contradictorios. Los pacientes internados por síndromes coronarios agudos (SCA) tienen mayor riesgo de presentar anemia por sangrado. Sin embargo, desde el punto de vista clínico es esencial conocer si la transfusión es beneficiosa o dañina. En este artículo, los autores analizan este punto sobre la base de la información de tres amplios trabajos internacionales.

Métodos

Se incluyeron para el análisis los datos provenientes de los ensayos *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIB*; *Platelet Glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT)* y *Platelet IIB/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network (PARAGON) B*. La información de los tres estudios se evaluó conjuntamente. En síntesis, el GUSTO IIB asignó 12 142 enfermos con SCA a tratamiento con heparina por vía intravenosa o hirudina. Para el análisis actual se consideraron 8 011 pacientes sin persistencia de elevación del segmento ST en el electrocardiograma inicial. El PURSUIT asignó aleatoriamente 10 948 sujetos sin elevación persistente del segmento ST a eptifibatide o placebo mientras que el PARAGON B incluyó 5 225 enfermos con SCA sin elevación del segmento ST quienes fueron tratados con lamifiban por vía intravenosa o placebo. La investigación actual se limitó a pacientes de los tres trabajos con información completa sobre tratamiento con transfusiones y frecuencia de sangrado. En todos los estudios se recomendó terapia con aspirina en dosis diarias de 80 a 325 mg por día. El GUSTO IIB definió el sangrado como leve, moderado, grave o muy grave (que puso en peligro la vida, como hemorragia intracraneana o el sangrado que originó descompensación hemodinámica). El PURSUIT consideró la clasificación del sangrado en eventos mayores y menores. Los primeros abarcaron hemorragia intracraneana o sangrado asociado con descenso de la hemoglobina de 5 g/dl o más. El PARAGON B también definió las complicaciones hemorrágicas como mayores (hemorragia

intracraneana o con compromiso hemodinámico) e intermedias (con necesidad de transfusión o con descenso de la hemoglobina de 5 g/dl o más). El punto primario de evaluación fue la mortalidad a los 30 días. Secundariamente se evaluó el punto combinado de análisis que incluyó mortalidad a los 30 días o la aparición de infarto de miocardio.

Resultados

El 10% (2 401 de 24 112 enfermos) recibió transfusión de al menos una unidad de sangre entera o de glóbulos rojos. En comparación con los pacientes no transfundidos, los primeros tendieron a ser de más edad y más frecuentemente fueron mujeres y de raza negra. El hematocrito promedio y su nadir en los pacientes que recibieron transfusión fueron 39.9% y 29%, respectivamente. Los valores, en sujetos sin este tratamiento, fueron 41.7% y 37.6%, en igual orden. El índice de mortalidad a los 30 días fue de 25.1% y de 8.1% en pacientes con transfusión y sin transfusión ($p < 0.001$), mientras que la frecuencia de mortalidad o infarto a los 30 días fue de 29.2% y de 10.0%, $p < 0.001$). La transfusión se asoció con un índice de riesgo (HR) de muerte a los 30 días de 3.54. Luego del ajuste según características basales, propensión al sangrado y a la transfusión y el nadir del hematocrito, el tratamiento se asoció con un HR de muerte de 3.94. Después de los primeros 7 días de la aleatorización, la transfusión tendió a asociarse con mayor riesgo de muerte, sin interacción sustancial entre la transfusión y la edad o entre la transfusión y el nivel de hematocrito. En el modelo de probabilidad ajustada de mortalidad a los 30 días, la interacción entre el nadir del hematocrito y la transfusión fue significativa, de manera tal que no se registró asociación considerable entre el tratamiento y la mortalidad a los 30 días cuando el nadir del hematocrito fue de 25% o más bajo. En cambio, con hematocritos más altos, la transfusión se asoció con riesgo ostensiblemente mayor de mortalidad a los 30 días. Los resultados no se modificaron luego de excluir enfermos sometidos a cirugía de derivación coronaria o a aquellos que fallecieron en el transcurso de los primeros 5 días del seguimiento.

Discusión

Los resultados del estudio indican que la transfusión en el contexto de la anemia en pacientes internados por SCA se asocia con mayor riesgo de mortalidad a los 30 días, fenómeno observado con todos los modelos evaluados y después del ajuste según características demográficas basales y eventos intrahospitalarios como sangrado y procedimientos invasivos. Los hallazgos en conjunto sugieren que un hematocrito de hasta 25% puede tolerarse bien sin transfusión en pacientes con SCA que permanecen estables. Una anemia leve a moderada incrementa el gasto cardíaco, principalmente a través de la reducción de la viscosidad sanguínea que genera y principalmente al reducir la poscarga. Bajo estas condiciones, sin embargo, la demanda miocárdica de oxígeno no se modifica. Sin embargo, el miocardio tiene una mayor tasa de extracción de oxígeno, y solo puede incrementar el consumo de oxígeno a través del aumento del flujo coronario. Modelos experimentales sugieren que los niveles de hemoglobina de 7 g/dl se toleran sin que aparezca isquemia miocárdica, siempre que no exista enfermedad coronaria obstructiva. Cuando existe esta posibilidad, la isquemia puede aparecer aun con anemia leve, por lo menos en circunstancias experimentales. Mientras estudios clínicos sugieren que un incremento en los niveles de hemoglobina a través de transfusiones aumenta el consumo de oxígeno, también se ha demostrado que los niveles de oxígeno en los tejidos se reducen o no se modifican. La razón para esta respuesta paradójica (mayor consumo de oxígeno pero no mayores niveles tisulares de oxígeno) no resulta clara. Alteraciones en la biología del óxido nítrico eritrocitario pueden ser una explicación parcial a este fenómeno. Los autores señalan que dado que las observaciones obtenidas en este estudio son totalmente contrarias a los resultados de otros estudios y a la creencia general, es razonable programar una investigación prospectiva aleatorizada en pacientes anémicos con SCA para confirmar estas conclusiones. Por el momento, no obstante, la indicación de transfusión en este tipo de pacientes debería realizarse con extrema cautela, afirman los especialistas.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto parece tener la transfusión de sangre en pacientes con síndromes coronarios agudos, con anemia, hemodinámicamente estables?

- A. *Netamente favorable.*
- B. *Depende de la edad.*
- C. *Se asocia con mayor riesgo de mortalidad a los 30 días.*
- D. *Depende del tratamiento simultáneo.*

Respuesta Correcta

● COMPROMISO DEL CORAZON EN EL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Malmö, Suecia

El hiperparatiroidismo primario se asocia con producción excesiva de hormona paratiroidea y movilización de calcio en la circulación. Hoy, en la mayoría de los países occidentales, la enfermedad se reconoce en etapas asintomáticas tempranas, aunque se desconoce si en este caso, tal como ocurre en pacientes con hiperparatiroidismo primario sintomático, hay aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

European Heart Journal 25(20):1776-1787, Oct 2004

Autores:

Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Cardiology, Centre of Heart and Lung Diseases, Malmö University Hospital, University of Lund, Malmö, Suecia

Título original:

[Primary Hyperparathyroidism and Heart Disease. A Review]

Título en castellano:

Hiperparatiroidismo Primario y Enfermedad Cardíaca. Revisión

Introducción

La hormona paratiroidea (PTH) tiene un papel central en la homeostasis del calcio; su liberación se estimula por el descenso del calcio en suero. Sin embargo, en el hiperparatiroidismo primario (HPTp), originado por adenomas paratiroideos solitarios en 85% de los casos y por hiperplasia difusa en la mayoría de los pacientes restantes, se produce PTH en exceso que moviliza calcio hacia la circulación. Las complicaciones típicas incluyen cálculos renales, osteoporosis y síntomas difusos de hipercalcemia, como constipación, fatiga y debilidad. Sin embargo, en Europa occidental y en Norteamérica cada vez son más los enfermos que se identifican en etapas tempranas asintomáticas de la enfermedad. Se estima que los pacientes con HPTp sintomático tienen mayor mortalidad, antes y después de la paratiroidectomía, esencialmente por patología cardiovascular, ya que el trastorno se asocia con hipertensión, alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, arritmias y trastornos estructurales y funcionales en la pared vascular. *In vivo* se observó mayor prevalencia de anomalías estructurales cardíacas, entre ellas hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En esta revisión, se intenta esclarecer la relación entre el HPTp y la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Mayor mortalidad

En la actualidad la enfermedad se presenta casi siempre en forma asintomática o en asociación con síntomas difusos y niveles de calcio menos elevados en comparación con lo que era común observar en décadas pasadas. El fenómeno es consecuencia de un cambio en la distribución demográfica, del mayor conocimiento de la enfermedad y de los mejores procedimientos para la detección del calcio en suero. Los síntomas típicos del HPTp varían considerablemente de una región a otra. En los países industrializados, las manifestaciones óseas y las complicaciones renales son mucho más prevalentes en función de la enfermedad de larga data y la deficiencia de vitamina D. Los pacientes con HPTp sintomático tienen mayor mortalidad antes y después de la extirpación de las glándulas paratiroides; los trastornos malignos y las enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca son causas de muerte excesivamente comunes entre estos enfermos. El estudio más amplio al respecto incluyó 4 461 pacientes sometidos a cirugía entre 1987 y 1994. En él se encontró un incremento muy significativo en la mortalidad global y cardiovascular (índice de riesgo [RR]: en hombres, 1.71; en mujeres, 1.85). Este exceso fue independiente de la edad y del sexo y persistió varios años después de la paratiroidectomía aun cuando se consideró que los enfermos estaban curados, con nivel normal de calcio, fosfato y PTH. Otros estudios revelaron mayor riesgo de infarto de miocardio más de un año después de la cirugía a pesar de la normalización de los parámetros bioquímicos. En este estudio, la concentración de calcio sólo estaba moderadamente elevada al inicio. En otra investigación, el tratamiento conservador de mujeres con HPTp se relacionó con mayor riesgo de muerte cardiovascular que pudo anularse con la cirugía. Hasta la fecha no se identificó ningún parámetro en particular que anticipe mejor el riesgo de muerte prematura en estos enfermos aunque el nivel prequirúrgico de PTH, la concentración plasmática de calcio y el peso de las glándulas han sido propuestos como posibles marcadores pronósticos. El incremento de la calcemia se relacionó de manera independiente con muerte cardiovascular prematura durante 20 años de seguimiento y la hipercalcemia leve en pacientes con HPTp aumentó el riesgo de infarto de miocardio. En una investigación, la elevación del calcio sérico incluso en el espectro de la normalidad y en ausencia de diagnóstico de HPTp fue un factor significativo individual de infarto de miocardio durante 18 años de evolución en hombres de edad mediana. El año de intervención es otro elemento importante en el riesgo de muerte después de la cirugía, probablemente como reflejo de los niveles de calcio antes de la operación. De hecho, se vio que los niveles prequirúrgicos de calcio *per se* se relacionan con la mortalidad posquirúrgica. En pacientes intervenidos alrededor de 1970, la normalización del riesgo de muerte parece tener lugar unos 10 a 15 años después de la operación. La intervención en años posteriores (aproximadamente en 1980) y, en consecuencia, con enfermedad menos grave, se asocia con normalización más precoz del riesgo de muerte, en unos 5 años, probablemente por el menor nivel de calcio en el momento del diagnóstico y por patología de menor tiempo de evolución. En un estudio, el mayor riesgo luego de la cirugía sólo pareció afectar a pacientes con HPTp de alrededor de 60 años, fenómeno también observado en sujetos hipercalcémicos sin tratamiento. La terapia conservadora de este grupo de individuos se asocia con incremento gradual del riesgo de mortalidad en comparación con controles, a lo largo del seguimiento. Sin embargo, estas observaciones no son coincidentes con las de Hedbäck y col., que mostraron incremento del índice de muerte independientemente de la edad. Una investigación reciente reveló que aunque la paratiroidectomía descende el riesgo global de muerte no se asocia con descenso de la incidencia de muerte cardiovascular en relación con el tratamiento conservador. Los resultados de otros estudios son más difíciles de interpretar. Aún se discute si el HPTp asintomático también se asocia con mayor riesgo de muerte por enfermedad cardíaca. Aunque la mayoría de los trabajos realizados en pacientes sintomáticos europeos encontraron dicha asociación, Wermers y col. refirieron que en Norteamérica la supervivencia en sujetos asintomáticos con HPTp (calcio de 2.72 mmol/l en promedio) no estaba incrementada. Sin embargo, en el análisis de variables múltiples ajustado por edad, la concentración máxima de calcio fue un marcador predictivo independiente de mortalidad. Este es el único estudio que, a la fecha, incluyó sujetos asintomáticos: el 76% tenía HPTp verificado mientras que el 24% sólo presentaba hipercalcemia sin causa aparente. La cohorte fue tratada muy heterogéneamente; el 29% fue sometido a paratiroidectomía. El índice de muerte por patologías cardíacas fue significativamente más bajo que el esperado aun al considerar solamente el HPTp probado histológica o bioquímicamente. Cabe destacar, no obstante, que en promedio el nivel sérico de calcio fue más bajo que el que se refiere en la mayoría de los estudios semejantes que encontraron mayor mortalidad. La situación por el momento no está definida.

Interacción con células de músculo liso vascular y endotelio

Además de hueso y riñón, la PTH afecta otros órganos. Se encontró ARN mensajero de PTH en cerebro, glándula adrenal, vejiga, íleon, hígado, pulmón, células de músculo liso vascular y corazón de ratas. En células de músculo liso vascular, la PTH incrementa los niveles de AMP cíclico y reduce el ingreso de calcio, fenómeno que podría explicar las propiedades vasodilatadoras de la hormona. La PTH relaja la mayoría de los lechos vasculares independientemente del endotelio. Además de la acción vasodilatadora, la infusión de PTH en el hombre se asocia con efectos contradictorios sobre la presión arterial: descenso en sujetos con hipertensión esencial y aumento o falta de cambios en individuos normotensos. Probablemente estos efectos sean atribuibles a diferencias en los niveles de PTH en suero y a distintos grupos de estudio. Existe evidencia de que la condición de hiperparatiroidismo podría ejercer influencia sobre las células endoteliales, por mecanismos que aún no se comprenden por completo, ya que hasta el momento no se encontraron receptores de PTH en tales células. Sin embargo, en el HPTp hay alteraciones funcionales de la pared vascular que clásicamente preceden la arteriosclerosis. Algunos estudios revelaron alteración sustancial de la vasodilatación dependiente del endotelio en HPTp, situación que revierte con la paratiroidectomía. No obstante, este efecto no fue confirmado por otros grupos. La influencia de otros factores de confusión –entre ellos hábito de fumar e hipertensión– puede complicar la comparación entre estudios, añaden los autores. También se discute si en el HPTp existen alteraciones estructurales de la pared vascular. En una investigación se observó un aumento del espesor de la íntima y media de la pared de carótida, hallazgo que no pudo ser confirmado en otros estudios. Estudios *post mortem* en pacientes con hipercalcemia crónica revelaron mayor depósito de calcio en la íntima y media de arterias coronarias.

Hipertrofia cardíaca, cronotropismo, inotropismo y utilización de energía

En la población general, la HVI es un fuerte marcador predictivo de mortalidad cardiovascular. Asimismo, la investigación más reciente apunta a una relación entre la HVI y el HPTp y todo parece indicar que la prevalencia del primero es mayor a la esperada, aun si se tienen en cuenta las cifras de presión arterial. La PTH puede influir en la célula cardíaca porque comparte receptores con el péptido relacionado con la PTH (PTHrP), observado originariamente como un factor liberado por tumores malignos. Sin embargo, en las últimas dos décadas se comprobó que el PTHrP actúa *in vitro* e *in vivo* como un mediador autocrino y paracrino en el corazón. Cuando el PTHrP es liberado por las células de músculo liso vascular, endotelio o cardiomiocitos en respuesta a estrés mecánico, hipoxia o péptidos vasoactivos, actúa como factor cronotrópico e inotrópico sobre el corazón aislado de ratas. Funcionalmente semeja otros péptidos vasoactivos bien conocidos, como el péptido natriurético auricular o cerebral. La PTH actúa en el corazón mediante la unión al receptor de PTH/PTHrP e induce una elevación en los niveles intracelulares de calcio, fenómeno que se bloquea con verapamilo. El aumento del calcio intracelular activa la proteinquinasa C e interviene en efectos metabólicos e hipertróficos en el cardiomiocito. La PTH también parece tener un efecto sobre la utilización de energía en las células del corazón. La hormona disminuye sustancialmente el contenido de creatinina fosfatasa, ATP, ADP, AMP, así como el consumo mitocondrial de oxígeno en la célula cardíaca. Los efectos parecen estar mediados por el calcio. Los hallazgos en conjunto sugieren fuertemente la capacidad de la PTH de interactuar con el corazón *in vivo*.

Estudios *in vivo*

Existen varios trabajos *in vivo* que avalan las observaciones *in vitro*. Stefenelli y col. encontraron que 81.6% de los pacientes con HPTp tenían hipertrofia del tabique interventricular y otros grupos observaron una prevalencia de hipertrofia del ventrículo cercana al 50%. La HVI parece tener lugar independientemente del perfil bioquímico de los enfermos y de los síntomas de la enfermedad. La mayor prevalencia de HVI también es independiente de las cifras de presión arterial, ya que varios estudios mostraron un índice de masa del ventrículo izquierdo significativamente mayor en pacientes con HPTp respecto de controles comparables en sexo, edad y cifras de presión arterial. De hecho, en una investigación sólo 55% de los enfermos con HPTp tenían hipertensión arterial. En sujetos con hiperparatiroidismo secundario también se constató mayor prevalencia de HVI, que revirtió luego de la cirugía y con la normalización de los niveles de PTH. Estas observaciones avalan la idea de que la hormona representa un factor de hipertrofia. Sin embargo, cabe destacar que la uremia, un elemento presente en los individuos con hiperparatiroidismo secundario, es un factor que complica la extrapolación de los hallazgos a pacientes con HPTp. Una forma interesante de estudiar la conexión entre la PTH y la HVI es

analizar sujetos con hipertensión esencial sin HPTp. En un grupo de 36 enfermos se constató una relación fuerte y significativa entre el nivel de PTH –aun en el espectro de la normalidad– y el índice de masa del ventrículo izquierdo. Por su parte, un estudio en 62 pacientes con hipertensión esencial mostró una concentración de PTH sustancialmente más alta entre los individuos con HVI en comparación con controles. Aun así, la PTH no se considera factor de riesgo hipertrófico principal por las autoridades en el tema. Algunas investigaciones no hallaron hipertrofia cardíaca en pacientes con HPTp; por otra parte no existe información definitiva en relación con la hipertrofia excéntrica y su relación con la enfermedad endocrina.

Regresión de la hipertrofia cardíaca observada luego de la cirugía

En caso de que la hipertrofia del corazón esté asociada con el HPTp es razonable asumir que la alteración cardíaca disminuya luego de la intervención, aun en ausencia de cambios en la presión arterial. Sin embargo, la regresión lleva años en producirse, fenómeno que no llama la atención ya que en sujetos con HVI como consecuencia de hipertensión, la alteración no remite hasta pasados 6 a 9 meses de tratamiento antihipertensivo. Los estudios de un grupo indican que en enfermos asignados a cirugía temprana no aparece HVI en comparación con los individuos sometidos a tratamiento médico conservador durante un año antes de la intervención. Este último grupo presentó un incremento significativo del índice de masa del ventrículo izquierdo dos años después del registro basal.

Mecanismos subyacentes en la hipertrofia cardíaca

No se encontraron asociaciones inequívocas entre la hipertrofia cardíaca y marcadores serológicos en pacientes con HPTp. Un grupo encontró correlación significativa entre la masa del ventrículo izquierdo y los niveles de PTH y otros investigadores hallaron una relación semejante con los niveles de calcio. Sin embargo, varios grupos no pudieron confirmar que el calcio o la PTH se asocien con la masa ventricular y tampoco se constató correlación entre la enfermedad estructural del corazón y el nivel de calcio, fosfato o PTH, independientemente de los síntomas del enfermo. Por su parte, la concentración de fosfato y la relación entre calcio y fósforo no parecen relacionarse con la magnitud de la hipertrofia cardíaca en estos pacientes. Según los resultados de estudios *in vitro*, es razonable suponer que el exceso de PTH se asocie con acumulación de calcio en las células y que el ion origina activación de la proteinquinasa C que, a su vez, induce hipertrofia. La teoría está avalada por la observación de un efecto inhibitorio de los bloqueantes de los canales de calcio sobre la acción cronotrópica, inotrópica y metabólica de la PTH en los cardiomiocitos. En una investigación, Vestergaard y col. observaron que 12 meses después de la paratiroidectomía, la elevación posquirúrgica persistente de la PTH podría jugar un papel importante en la morbilidad cardíaca aun en ausencia de hipercalcemia, en comparación con pacientes en quienes se normalizan los niveles hormonales. Otro grupo también comprobó que los enfermos con elevación sostenida de la PTH luego de la intervención no mostraban regresión de la hipertrofia ventricular, aunque los resultados son difíciles de interpretar en virtud de otros muchos factores de confusión. Cabe destacar, sin embargo, que el hiperparatiroidismo normocalcémico parece ser una situación más frecuente de lo que anteriormente se creía.

Función ventricular izquierda

Función sistólica

La función sistólica en pacientes con HPTp probablemente no esté afectada ya que no se observaron alteraciones sustanciales en el tiempo de eyección, en la fracción de eyección, en la fracción de acortamiento, en el acortamiento circunferencial promedio de las fibras, en el índice cardíaco o en el volumen de fin de sístole. La infusión de PTH en el hombre no parece ejercer ningún efecto inotrópico o cronotrópico sobre el corazón, aunque una investigación en 15 pacientes con HPTp mostró un ligero descenso del tiempo de eyección del ventrículo izquierdo. *Función diastólica* Es razonable suponer que los enfermos con HPTp tengan mayor prevalencia de alteración en el llenado diastólico por la mayor frecuencia de hipertrofia ventricular, calcificación del miocardio e hipertensión. Asimismo, la PTH podría afectar el consumo de energía durante la relajación diastólica. De hecho, algunos estudios encontraron alteraciones en ciertos parámetros ecocardiográficos (entre ellos descenso de la relación E/A) que reflejan función diastólica alterada. Sin embargo, en muchos enfermos la presión arterial estaba elevada respecto de controles y había mayor prevalencia de patología cardiovascular entre sujetos con HPTp, fenómenos que complican la interpretación de las comparaciones. Lamentablemente, ningún estudio aplicó el tiempo de desaceleración del flujo transmitral precoz o el tiempo de relajación isovolumétrico, así como el

flujo venoso pulmonar o Doppler tisular. Esto hace imposible excluir la posibilidad de que algunos enfermos presentaran una seudonormalización de la relación E/ A y de otros parámetros ultrasonográficos. Por este motivo, los resultados deben ser interpretados con cautela.

Cambios en la función cardíaca luego de la cirugía

A pesar de que los parámetros sistólicos no parecen afectados en pacientes con HPTp algunos estudios indicaron un descenso sustancial en la fracción de eyección y en el gasto cardíaco, luego de la cirugía. Otros, en cambio, no confirmaron estas observaciones. Probablemente las discrepancias obedezcan a las pequeñas muestras analizadas en cada trabajo; el distinto perfil bioquímico antes de la operación no parece correlacionarse con la evolución. Almqvist y col. encontraron un aumento en la relación E/A dos años después de la paratiroidectomía en un grupo de 25 pacientes con hiperparatiroidismo leve. Otros, en cambio, no muestran cambios en los parámetros diastólicos. Por su parte, la E/A no se modificó en el estudio de Stefenelli y col.

Calcificaciones

Varias investigaciones mostraron que los pacientes con HPTp tienen mayor prevalencia de calcificaciones valvulares. En un estudio prospectivo se vieron calcificaciones de la válvula aórtica en 63% de los pacientes y de la válvula mitral en 49% de los casos, en comparación con 12.5% y 15%, respectivamente, de los controles comparables en sexo y edad. En la mayoría de los enfermos, las alteraciones se asociaron con calcificaciones miocárdicas. En otro estudio, la calcificación del miocardio fue 4 veces más común en pacientes con HPTp respecto de controles y se refirió correlación entre la HVI y la magnitud de las calcificaciones valvulares, así como entre la HVI y las calcificaciones del miocardio. Cabe destacar, no obstante, que otros trabajos no confirmaron estas observaciones.

Conclusión

Los estudios realizados fundamentalmente en pacientes sintomáticos con HPTp revelan mayor mortalidad antes y después de la paratiroidectomía, esencialmente atribuible a mayor muerte cardiovascular. En los últimos años, empero, el panorama parece más alentador ya que la enfermedad tiende a diagnosticarse con menos años de duración, con un perfil bioquímico más favorable y, por lo tanto, con una evolución posquirúrgica también más beneficiosa. Aún no hay pruebas firmes en términos de la mortalidad en pacientes con patología asintomática pero se sabe que la elevación de la calcemia se asocia con mayor riesgo de muerte aun en sujetos sin síntomas y que el HPTp se acompaña de mayor frecuencia de HVI, independientemente de la presión arterial. La hipertrofia parece reducirse después de la cirugía pero la regresión toma años en completarse. Las calcificaciones valvulares y del miocardio también son alteraciones frecuentes en estos individuos. Aunque la disfunción sistólica no es un hallazgo común, los parámetros diastólicos habitualmente están comprometidos en estos casos. Aún se discute si las variables diastólicas alteradas mejoran luego de la intervención; no parecen explicadas por completo por las alteraciones bioquímicas. Por el momento parece razonable asumir que los efectos dañinos del hiperparatiroidismo dependen tanto de la duración de la enfermedad como de los niveles de calcio y de PTH en términos absolutos. En los estudios clínicos, la duración de la entidad es una variable desconocida y esto podría explicar los resultados contradictorios entre muchos estudios. Se necesita mayor investigación para comprender las consecuencias del HPTp asintomático, especialmente si se tiene en cuenta que en la actualidad la mayoría de los enfermos se diagnostican en esta etapa, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles de las alteraciones cardíacas son menos frecuentes en pacientes con hiperparatiroidismo primario?

- A. *Disfunción sistólica.*
- B. *Disfunción diastólica.*
- C. *Calcificaciones valvulares y del miocardio.*
- D. *Todas son igualmente frecuentes.*

Respuesta Correcta

● **LOS PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR RECIBEN FARMACOS ANTIARRITMICOS A PESAR DE LAS CONTRAINDICACIONES O ADVERTENCIAS PARA SU USO**

Vancouver, Canadá

El amplio espectro de enfermedades comórbidas y el uso simultáneo de otras drogas en una gran proporción de pacientes con fibrilación auricular limita la conveniencia de las drogas antiarrítmicas actualmente disponibles.

Canadian Medical Association Journal 171(7):741-745, Sep 2004

Autores:

Humphries KH, Kerr CR, Steinbuch M y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, University of British Columbia; the Centre for Health Evaluation & Outcomes Sciences, Vancouver; Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canadá

Título original:

[Limitations to Antiarrhythmic Drug Use in Patients with Atrial Fibrillation]

Título en castellano:

Limitaciones para el Uso de Drogas Antiarrítmicas en Pacientes con Fibrilación Auricular

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuentemente encontrada en la práctica clínica. Además, es responsable de la mayor cantidad de consultas a los facultativos y de días de internación que cualquier otra arritmia. Aunque por lo general no pone en peligro la vida se asocia con considerable morbilidad y con un aumento en la mortalidad, debido en gran parte al incremento en el riesgo de accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos. El tratamiento inicial es, habitualmente, el mantenimiento del ritmo sinusal a través de la cardioversión y del empleo de drogas antiarrítmicas, aunque los resultados de ensayos aleatorizados y controlados recientes generaron dudas sobre si el control de l ritmo debería aplicarse de forma rutinaria para los pacientes con FA o con aleteo auricular. Se identifican varios factores como justificación para el empleo de estos fármacos: los síntomas pueden deteriorar notablemente la calidad de vida y la frecuencia ventricular rápida e irregular puede provocar disminución en la capacidad para la realización de ejercicios, disnea y miocardiopatía; además, el riesgo de accidente cerebrovascular y de tromboembolismo se halla incrementado debido al vaciamiento auricular incompleto y a la ectasia sanguínea en la aurícula que no se contrae. De los agentes antiarrítmicos aprobados para su uso en Canadá, cinco se prescriben de forma relativamente frecuente. Los cinco están indicados

para el tratamiento de arritmias ventriculares y dos (flecainida y quinidina) están aprobados para las arritmias supraventriculares (ASV) en pacientes sin enfermedad cardíaca estructural. El sotalol, la amiodarona y la propafenona –aunque no se hallan oficialmente indicados para las ASV en Canadá– son las drogas antiarrítmicas recetadas con mayor frecuencia para la FA. Cada una tiene un etiquetado que identifica las contraindicaciones, advertencias y precauciones en el ámbito de trastornos cardíacos y no cardíacos. La frecuencia de estas restricciones y el alcance con que se emplean estas drogas en pacientes con FA no se conocen, por lo cual los autores trataron de describir la frecuencia y el impacto de las contraindicaciones y advertencias entre los pacientes a quienes es probable que se pueda indicar el uso de estos fármacos.

Métodos

Para el análisis se empleó la cohorte del *Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF)*. Este registro comenzó a incluir pacientes en 1991 en 6 ciudades canadienses y finalizó en 1996. Se incluyeron los pacientes en el momento de la confirmación de FA o de aleteo auricular mediante electrocardiograma, a través de la búsqueda rutinaria en los departamentos de emergencias, entre los internados y en los derivados por sus médicos generalistas. Enfermeras entrenadas especialmente realizaron evaluaciones minuciosas al inicio y al seguimiento a los 3 meses. El electrocardiograma y el ecocardiograma se realizaron al ingreso y, en el caso del primero, se repitió anualmente. En total se incluyeron 899 pacientes en el CARAF. El análisis actual está limitado a aquellos con FA paroxística o con aleteo auricular, definido así el episodio de FA confirmada por electrocardiograma con demostración posterior de conversión a ritmo sinusal. Los casos que progresaron a FA crónica para el tercer mes de seguimiento, definidos por la documentación electrocardiográfica de FA en 2 electrocardiogramas separados por un mínimo de 1 semana, fueron excluidos del estudio (n = 136), al igual que los que no completaron la visita al tercer mes (n = 24), los que abandonaron el estudio antes de la visita (n = 4) y los que fallecieron antes de los tres meses (n = 12). La cohorte final quedó formada por 723 pacientes, de los cuales 84 (11.6%) tenían aleteo auricular. Las alteraciones cardíacas y no cardíacas y las medicaciones concomitantes que los participantes recibían se analizaron retrospectivamente a partir de la recolección de datos prospectiva. Las contraindicaciones, advertencias y precauciones de las cinco drogas antiarrítmicas se extrajeron del *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* de 1996 (CPS), el cual fue seleccionado como el estándar para esta evaluación, ya que es la fuente más utilizada por los médicos en su práctica diaria. Aunque este compendio no aporta decisiones precisas para sus categorías, se entiende que las contraindicaciones son de mayor preocupación que las advertencias y éstas son más relevantes que las precauciones. Los eventos adversos en los pacientes con contraindicaciones o sin ellas, así como las advertencias fueron comparadas con el empleo de la prueba exacta de Fisher.

Resultados

La mediana de la edad de los 723 pacientes incluidos fue 64 años; y 278 (38.5%) fueron de sexo femenino. La mayoría (600, 83%) presentaban síntomas al momento de la consulta. En conjunto, al momento inicial 404 (56%) tenían enfermedad cardíaca estructural, la que incluyó cardiopatía isquémica (31%), disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (22%) e insuficiencia cardíaca (15%). Aunque el empleo concomitante de warfarina y de digoxina fue poco frecuente al momento del diagnóstico, se incrementó a 35% y 46%, respectivamente, al tercer mes. Cuatrocientos catorce pacientes (57%) y 235 (33%) tenían contraindicaciones o advertencias al momento inicial que podrían evitar el empleo de flecainida y quinidina, respectivamente. Luego de la inclusión de las precauciones, los números aumentaron a 421 (58%) y 262 (26%), respectivamente. Aunque el sotalol, la amiodarona y la propafenona no están indicados para su empleo en pacientes con ASV en Canadá, son drogas ampliamente utilizadas en éste y otros países. En general, 327 (45%), 285 (39%) y 272 (38%) pacientes tenían contraindicaciones o advertencias que podrían haber limitado la utilización de sotalol, amiodarona y propafenona, respectivamente. Luego de la inclusión de las precauciones, estos números aumentaron a 380 (53%), 336 (46%) y 296 (41%), respectivamente. A los 3 meses, 465 pacientes se encontraban recibiendo terapéutica antiarrítmica. De los 48 casos en tratamiento con quinidina, 40 (83%) tenían contraindicaciones o advertencias, y de 39 pacientes que recibían amiodarona, 25 (64%) tenían también contraindicaciones o advertencias. Un tercio de los pacientes con terapia con flecainida, propafenona y sotalol las recibían a pesar de sus contraindicaciones o advertencias. Los autores consideran interesante que ninguno de los pacientes que tomaban flecainida presentaban aleteo auricular, aunque sí lo presentaron 20 que recibían propafenona (10 con contraindicaciones o advertencias y 10 sin ellas).

Aunque el CARAF no fue diseñado para evaluar la existencia de eventos adversos, se examinaron las tasas de discontinuación de la medicación, el implante de marcapasos y de sangrado en los pacientes con contraindicaciones o advertencias y entre los que no las tenían. No se hallaron diferencias significativas con respecto a la discontinuación de la medicación; 2% de los casos que recibían warfarina y amiodarona presentaron hemorragia, en comparación con el 1.6% de los pacientes que no recibían ambas drogas. De forma similar, el 1.4% de los pacientes a quienes se administraba warfarina y propafenona tuvieron hemorragia, contra 1.1% de los casos que no las recibieron.

Interpretación

En una gran cohorte de pacientes con un diagnóstico inicial de FA paroxística, una proporción importante de pacientes tenían comorbilidades y patologías que podrían limitar el uso de los tratamientos antiarrítmicos disponibles en la actualidad. Cuando se toman en consideración cualesquiera de las contraindicaciones, precauciones o advertencias así como el uso concomitante de otras drogas, entre 36% y 58% de los pacientes presentan limitaciones para el uso de las cinco drogas antiarrítmicas. Estos datos destacan la necesidad de agentes nuevos que sean más "sencillos" para usar en el tratamiento de la fibrilación auricular, ya que muchos pacientes con esta arritmia tienen otras comorbilidades y requieren el alivio de los síntomas que no da el control de la frecuencia cardíaca.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes drogas antiarrítmicas está aprobada para el tratamiento de arritmias supraventriculares en Canadá?

- A. Propafenona.*
- B. Sotalol.*
- C. Amiodarona.*
- D. Flecainida.*

[Respuesta Correcta](#)