

Resúmenes SIIC

ANALIZAN LA UTILIDAD DEL METODO DE EVALUACION DE LA FUNCION ENDOTELIAL

Londres, Reino Unido

La función vasodilatadora endotelial puede considerarse como un índice integrado de todos los factores aterogénicos y ateroprotectores que actúan sobre la pared vascular y que reflejan la biología subyacente y el inherente riesgo aterosclerótico.

Acta Paediatrica 93(Supl. 446):48-54, Nov 2004

Autores:

Halcox JP y Deanfield JE

Institución/es participante/s en la investigación:

Vascular Physiology Unit, Department of Cardiology, Institute of Child Health, University College London, Londres, Reino Unido

Título original:

[Endothelial Cell Function Testing: How does the Method Help us in Evaluating Vascular Status?]

Título en castellano:

Determinación de la Función Celular Endotelial: ¿Cómo Puede Ayudarnos el Método en la Evaluación del Estado Vascular?

Introducción

Aunque es solamente una delgada capa única de células que yace sobre los vasos sanguíneos, el endotelio vascular es un órgano sumamente complejo con múltiples funciones autocrinas, endocrinas y paracrinas que regulan el tono vascular y la homeostasis biológica. La característica de la disfunción endotelial es la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico que proviene del endotelio, una molécula sencilla con importante actividad vasodilatadora, antitrombótica y antiproliferativa. Además, las células endoteliales se activan, lo que genera cantidades aumentadas de las potentes moléculas vasoconstrictoras endotelina-1 y angiotensina-II y de los aniones superóxido, desarrollando un fenotipo proinflamatorio, proliferativo y procoagulante. Esos cambios crean un medio local que produce el inicio y la evolución de las lesiones ateroscleróticas y que contribuye a la patogénesis de la inestabilidad de la placa y a la trombosis. Por lo tanto, la función endotelial parece reflejar la red de susceptibilidad biológica para la aparición de enfermedad aterosclerótica, así como para la predisposición a las complicaciones agudas. En el presente trabajo se describe de qué manera la determinación no invasiva de la función endotelial periférica en los jóvenes proporciona conocimientos valiosos acerca de la influencia de los factores de riesgo cardiovasculares convencionales y emergentes, para la aterogénesis en etapas tempranas de la vida.

La biología del endotelio vascular

El endotelio se encuentra idealmente ubicado para actuar como interfaz funcional directa entre los componentes de la sangre circulante y el tejido vascular local. Las células endoteliales participan en la regulación de múltiples procesos de la vasculatura, que incluyen la modulación del tono vascular, la adhesión celular, la coagulación, la inflamación y la permeabilidad. Esas complejas funciones son muy susceptibles a los diversos factores estresantes a los cuales se encuentran expuestas las personas en su vida cotidiana. Autores previos describieron la acción de una sustancia lábil secretada por las células endoteliales que fue llamada "factor relajador derivado del endotelio", la que fue posteriormente identificada como óxido nítrico (ON), una molécula diatómica

producida a partir de la L-arginina por la acción de la enzima endotelial sintetasa del óxido nítrico. El endotelio genera una cantidad de mediadores vasoactivos y debido a la producción y a la reacción a esos mediadores activos locales, la acción coordinada del endotelio sano equilibra esas influencias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, regulando la resistencia vascular y manteniendo la adecuada perfusión tisular.

Disfunción celular endotelial

Los factores de riesgo convencionales que se asocian con la disfunción endotelial incluyen la hiperlipidemia, la hipertensión, la diabetes y el hábito de fumar. Estudios experimentales demuestran que la biodisponibilidad disminuida del ON tiene lugar típicamente en un contexto de niveles aumentados del anión superóxido, debido a la actividad incrementada de la NADH/NADPH. Por otra parte, pueden producirse alteraciones en la vía de la señal de transducción del ON en algunos de los cambios observados.

Determinación serológica de la activación endotelial

El papel del sistema inmunológico en el inicio del proceso aterosclerótico, así como en la progresión de la aterosclerosis avanzada, es central para el concepto actual de aterogénesis como enfermedad inflamatoria crónica. A pesar del interés generalizado para la aplicación de biomarcadores endoteliales, la mayoría de los estudios clínicos de la función vascular emplearon técnicas para cuantificar la regulación del tono vasomotor mediada por el ON endotelial.

Técnicas clínicas para la determinación de la función vasomotora dependiente del endotelio

La función vasomotora dependiente del endotelio puede ser determinada en la circulación coronaria y periférica empleando distintos métodos invasivos y no invasivos. Se basan en el principio de la determinación de la reactividad vasomotora del lecho circulatorio estudiado, en respuesta a agentes farmacológicos específicos tales como la acetilcolina, la bradiquinina y la sustancia P, o a estresantes fisiológicos tales como el producido por una fuerza de corte (mediada por el aumento del flujo), que estimula la liberación de ON y de otros mediadores vasoactivos derivados del endotelio. Por el contrario, la capacidad de vasodilatación del músculo liso puede ser evaluada por medio de la infusión de agentes que incluyen los nitratos, los bloqueantes de los canales del calcio, la adenosina y la papaverina, los que actúan directamente sobre el músculo liso causando vasodilatación. Las respuestas vasomotoras independientes del endotelio obtenidas son luego comparadas con las respuestas dependientes del endotelio, con el objetivo de localizar el nivel funcional de cualquier trastorno vasomotor observado.

Evaluación funcional de la circulación coronaria

A pesar de la excelente seguridad y del empleo extendido en investigación para comprender los mecanismos de la disfunción vascular y la patología de la angiografía coronaria cuantitativa y de las técnicas por medio de Doppler, importantes limitaciones éticas y prácticas restringen su empleo a un pequeño grupo de pacientes, aun más limitado en los niños. La disfunción vascular endotelial coronaria detectada por respuestas anormales a la acetilcolina parece ser un importante predictor clínico del pronóstico adverso en los receptores adultos de trasplante cardíaco. Sin embargo, la correlación clínica y el poder predictivo de las determinaciones de esa disfunción endotelial coronaria entre los niños se encuentran menos individualizados, por lo que se requieren más estudios valederos.

Determinación funcional de la circulación periférica

La evaluación invasiva de la función arterial periférica puede efectuarse por medio de la inserción de una fina cánula en la arteria braquial o femoral. Como en la circulación coronaria, las respuestas del flujo sanguíneo a la infusión local de agentes farmacológicos puede ser determinada empleando pletismografía de oclusión venosa, si bien esta técnica es también invasiva y por lo tanto inadecuada para su uso generalizado en pediatría. La función endotelial periférica puede evaluarse en forma no invasiva empleando ecografía de alta resolución para cuantificar la respuesta vasodilatadora de la arteria braquial al incremento del flujo sanguíneo. Otras técnicas no invasivas se encuentran actualmente en desarrollo, tales como la determinación tonométrica de la velocidad de la onda de pulso en los análisis de la forma de esa onda, la evaluación ecográfica de la distensibilidad arterial y la determinación de las respuestas microvasculares cutáneas a los agonistas endoteliales empleando láser Doppler.

Factores de riesgo para aterosclerosis y disfunción endotelial en los jóvenes

La función endotelial se deteriora con el aumento de la edad aun en individuos sanos, lo que es en

parte debido al aumento del estrés oxidativo. La pubertad parece ser un período crítico para el endotelio vascular, tal como lo sugieren los estudios que demuestran disminución microvascular, disfunción vasodilatadora endotelial y niveles incrementados de las moléculas de adhesión en individuos púberes con diabetes mellitus, en comparación con los niños prepúberes con esa patología. La alteración de la función endotelial se demostró también en niños y adultos jóvenes expuestos a otros factores de riesgo convencionales, que incluyen la hipertensión, la hipercolesterolemia, el hábito de fumar activo y pasivo y los antecedentes familiares de hipertensión.

Estrategias para la restauración y la protección de la función endotelial en los jóvenes

Las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran la función endotelial y atenúan el proceso aterogénico en los estudios experimentales y en humanos, aunque su utilidad práctica es limitada en las poblaciones jóvenes. Se deben recomendar los enfoques relacionados con el estilo de vida para reducir el riesgo en los jóvenes y reservar la medicación para los que presentan muy alto riesgo. A pesar de la gran evidencia de las consecuencias del estrés oxidativo en la aterogénesis y en la disfunción endotelial, la terapia con vitaminas antioxidantes fracasó en brindar protección clínica en los grandes estudios aleatorizados, por lo que no puede ser indicada en el presente.

Evaluación de la función endotelial en los jóvenes: consecuencias

La evaluación fisiológica de la función endotelial puede ayudar a identificar individuos que se encuentran en mayor riesgo de eventos cardiovasculares y que pueden beneficiarse con la terapia farmacológica, pero que no son clasificados con el riesgo suficiente mediante los cálculos de riesgo convencionales de acuerdo con las normas actuales. De todas maneras, concluyen los autores, es deseable que esa evaluación de la función endotelial continúe siendo un instrumento importante reservado para los laboratorios vasculares especializados.

Autoevaluación de Lectura

El endotelio vascular tiene funciones:

- A. Autocrinas.**
- B. Paracrinas.**
- C. Endocrinas.**
- D. Todas las anteriores.**

[Respuesta Correcta](#)

NUEVAS POSIBILIDADES TERAPEUTICAS EN LESIONES CARDIOVASCULARES

Londres, Reino Unido.

Los estudios en animales y en el hombre sugieren que las células progenitoras son capaces de regenerar el miocardio y mejorar la funcionalidad cardíaca, como parte de un proceso natural de reparación.

Lancet 364(9429):183-192, Jul 2004

Autores:

Mathur A y Martin JF

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Clinical Pharmacology, Barts and the London, Charterhouse Square, Londres, Reino Unido.

Título original:

[Stem Cells and Repair of the Heart]

Título en castellano:

Células Progenitoras y Reparación del Corazón

Introducción

El descubrimiento de células precursoras pluripotenciales con la capacidad de reparar tejido adulto motivó nueva investigación en el terreno de la reparación del corazón y los vasos sanguíneos. Los hallazgos brindan enormes posibilidades terapéuticas pero también hicieron surgir problemas que nunca antes había enfrentado el profesional, especialmente en términos de biología, aplicación clínica, ética y organización.

El problema

La oclusión de las arterias por enfermedad arteriosclerótica con trombosis o sin ella, se asocia con muerte celular en el órgano afectado. En los países desarrollados, la mortalidad atribuible a infarto de miocardio, infarto cerebral trombótico y enfermedad arterial periférica está en descenso, pero la morbilidad por patología vascular va en aumento por la mayor supervivencia de las personas. El trasplante de células progenitoras ofrece la posibilidad de reparar el daño orgánico terminal, particularmente el cardíaco, en forma sencilla y económica.

Reparación natural del corazón

Se ha propuesto que en el organismo existe un sistema natural de reparación que suele verse superado cuando el daño es excesivo. Esta hipótesis motivó la reconsideración de la evidencia relacionada con la regeneración cardíaca y, en particular, con la capacidad de la célula miocárdica de dividirse. Históricamente se creía que el cardiomiocito era una célula terminalmente diferenciada y que, por lo tanto, el número de células en el momento del nacimiento sólo podía reducirse con el paso del tiempo. Este concepto tradicional implica que el músculo cardíaco *per se* no es capaz de reparar ni siquiera el más mínimo daño; los miocitos responderían al estrés fisiológico y patológico con hipertrofia y no con hiperplasia y los efectos del infarto serían irreversibles. La mejoría que ocurre en la función ventricular sería secundaria a un proceso de remodelamiento que combina hipertrofia y fibrosis. Sin embargo, estos conceptos han sido puestos en duda por estudios más recientes que mostraron numerosas mitosis en corazones adultos. El origen de las células en división en el miocardio es un enigma. Es posible que se localicen aleatoriamente por todo el miocardio y que estén presentes desde el nacimiento, pero también es probable que estas células en división sean miocitos derivados de células de origen extracardíaco, tal como lo sugieren observaciones en pacientes que recibieron corazones de donantes de sexo opuesto. De hecho, en hombres sometidos a trasplante de un corazón de mujer, las biopsias revelaron la presencia de cardiomiocitos portadores de cromosoma Y. Este hallazgo muestra por primera vez en el hombre que el corazón puede recibir nuevas células de una fuente extracardíaca, con dos fuentes potenciales. En primer lugar las células podrían originarse a partir de médula ósea desde donde podrían ser liberadas para injertarse en el corazón. En segundo lugar, las células

podrían representar una población de células progenitoras cardíacas residentes locales. Esta última teoría está avalada por el aislamiento de células que expresan un fenotipo progenitor en tejido cardíaco animal, con capacidad de autorrenovación, clonogénicas y multipotenciales. Cuando son trasplantadas en un modelo animal de infarto de miocardio se asocian con mejor evolución. Otra fuente posible de células progenitoras locales es el epicardio; desde esta localización, un subgrupo de células precursoras podría migrar al miocardio y diferenciarse en distintos tipos de células cardíacas y dar lugar incluso a nuevos vasos sanguíneos. El concepto de autorrenovación no se limita al corazón; se observa en otros órganos, por ejemplo, médula ósea e hígado.

Células progenitoras

Estas células se definen por su capacidad de renovación y su habilidad para dar origen a uno o más tipos celulares diferentes. Pueden categorizarse anatómicamente, funcionalmente o por la expresión de marcadores de superficie celular, factores de transcripción y por proteínas. Debe hacerse una clara distinción entre las células progenitoras embrionarias y las de tejido somático adulto. Además, pueden tener potencialidad total cuando son capaces de dar lugar a todas las células diferenciadas del organismo y a células trofoblásticas de placenta; pueden ser pluripotenciales cuando pueden diferenciarse en casi todos los tipos celulares que surgen de las tres capas germinales pero no pueden diferenciarse en células de placenta o células multipotenciales que dan lugar a células con un espectro más limitado de diferenciación. Las células progenitoras embrionarias son las que tienen la mayor capacidad de regeneración de órganos dada la diversidad y número de tipos celulares que pueden producir. Sin embargo, en la plasticidad del destino fenotípico, el microambiente local es un factor decisivo y es posible que en células precursoras posnatales persista un potencial mayor al considerado previamente. Esto explicaría cómo algunas células progenitoras hematopoyéticas pueden originar células de otros linajes. Una posibilidad alternativa es que tales células progenitoras estén contaminadas con células precursoras mesenquimáticas multipotenciales. La situación se complica aún más por el fenómeno de la fusión celular. De hecho, las células progenitoras podrían fusionarse con células nativas para dar lugar a un híbrido que expresa marcadores de células precursoras y de células diferenciadas. Sin embargo, este concepto no es ampliamente aceptado.

Células progenitoras en el corazón

Aunque las investigaciones en animales sugirieron la posibilidad de reparación tisular, la idea se tornó más firme cuando varios trabajos sugirieron que células progenitoras derivadas de médula ósea eran capaces de reparar el tejido cardíaco dañado. En un estudio se empleó un modelo de ratón con infarto de miocardio inducido por ligadura arterial. Las células de médula ósea que expresaron el receptor del factor de células precursoras (*stem-cell factor, c-kit*) se inyectaron directamente en el corazón y la función del órgano mejoró considerablemente. Más aun, mediante inmunofluorescencia se constató que dichas células primitivas sufrieron un proceso de diferenciación con la posterior expresión de marcadores específicos de células cardíacas. Los investigadores concluyeron que las células de médula aplicadas localmente eran capaces de mejorar la funcionalidad del corazón mediante la formación de miocardio nuevo. Más recientemente se aplicaron técnicas genéticas para establecer con mayor precisión el destino de las células progenitoras de médula ósea. De esta forma se pudo comprobar que tales células sufrían un bajo nivel de transdiferenciación en cardiomiocitos y que el destino de la mayoría de ellas era seguir en el linaje hematopoyético. Por ende, aún no se comprende cómo es que en definitiva mejora la función del corazón, pero es posible que intervenga en la formación de nuevos vasos, de nuevo miocardio y en un efecto paracrino. Es improbable que el número de células cardíacas aisladamente explique los efectos observados.

Estudios clínicos

Los resultados iniciales obtenidos en un modelo murino alentaron la realización de varios trabajos en el hombre. Las diferencias principales entre los estudios –diseñados en su mayoría para evaluar la seguridad de este abordaje– estuvieron dadas por el tipo de células progenitoras y la clase de enfermos. También aplicaron diferentes puntos de evaluación para valorar la funcionalidad cardíaca. Una de las primeras investigaciones comparó los efectos de la inyección intracoronaria de precursores derivados de médula ósea y de sangre periférica en pacientes con infarto anterior agudo sometidos a angioplastia. Los 20 enfermos tuvieron una mejoría de la función del ventrículo izquierdo, similar con ambos esquemas de tratamiento; sin embargo, la población celular derivada de médula ósea contenía una proporción sustancial de células hematopoyéticas CD34+ en comparación con la fracción derivada de sangre que incluía, en su mayoría, células precursoras con marcadores de células endoteliales. Un hecho a destacar es que la inyección de células

progenitoras autólogas no se asoció con efectos adversos en ningún caso. La seguridad y eficacia del procedimiento fueron confirmadas en otra investigación de diseño similar. En algunos trabajos se inyectaron células precursoras no fraccionadas (circulantes y de médula ósea) en enfermos con infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca isquémica crónica. Se observó una mejoría en la calidad de vida y en la funcionalidad cardíaca. La vía de administración fue intracoronaria, intramiocárdica percutánea o intramiocárdica directa en el contexto de la cirugía de derivación con injerto. Asimismo, los resultados preliminares de pacientes tratados con inyección intracoronaria de células enriquecidas en CD34+ o con la aplicación intramiocárdica directa de precursores endoteliales AC133+ mostraron resultados alentadores. Todos estos procedimientos se asocian con un excelente perfil de seguridad. El efecto adverso más importante es la elevación leve de las enzimas cardíacas y el incremento no significativo de reestenosis del *stent* en un grupo de enfermos con infarto de miocardio. Este último grupo fue tratado con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) –para movilizar células de médula ósea– e inyección intracoronaria de células progenitoras autólogas movilizadas de sangre periférica. El estudio confirmó la relativa seguridad del G-CSF en este grupo de enfermos de alto riesgo –a diferencia de una investigación anterior en la cual el agente se asoció con dos casos de infarto y un fallecimiento. Aun así, la terapia con G-CSF en este contexto merece mayor investigación. El otro abordaje de trasplante celular en el hombre consiste en el uso de células de músculo esquelético. Cardiomiocitos fetales y mioblastos esqueléticos se trasplantaron en modelos animales de insuficiencia cardíaca isquémica y se logró mejorar la función cardíaca. Los mioblastos esqueléticos (obtenidos a partir de células autólogas cultivadas de una biopsia de músculo) se trasplantaron en la zona circundante al infarto, en un paciente sometido a la cirugía de derivación. A los 5 meses las áreas del corazón que habían recibido los mioblastos habían recuperado algo de capacidad funcional. Una de las principales limitaciones del procedimiento tiene que ver con la aparición de arritmias ventriculares importantes.

¿Se justifican futuros estudios con precursores autólogos de médula ósea en pacientes con infarto de miocardio?

Los resultados más alentadores en términos de eficacia y seguridad han sido obtenidos con progenitores autólogos derivados de médula ósea trasplantados en el infarto. Aunque desde el punto de vista de la investigación siempre es interesante comprender mejor los mecanismos por los cuales se producen los efectos favorables, en este caso el objetivo esencial es lograr una nueva forma de terapia para la enfermedad cardíaca isquémica. Esta modalidad es económica, simple, fácil de aplicar y tiene la capacidad potencial de aliviar uno de los principales sufrimientos del hombre. Por este motivo debería ser implementada lo antes posible, señalan los autores.

Consecuencias de la falta de participación de la industria farmacéutica. Relación riesgo beneficio.

La industria farmacéutica ha liderado la producción de la mayoría de los agentes que se emplean para el tratamiento de la enfermedad cardíaca isquémica. La posibilidad de la terapia con células precursoras genera una situación completamente distinta, con nuevos problemas que demandan soluciones originales. Las células autólogas de médula ósea no tienen valor como propiedad intelectual y, por lo tanto, su comercialización es imposible. Lo anterior significa que los profesionales deberán hacerse cargo de las investigaciones y controlar la situación, lo cual a su vez involucra adoptar nuevas responsabilidades. La creación de grandes equipos de cooperación sería de gran ayuda en este sentido. Los estudios clínicos controlados y aleatorizados resultan necesarios. Y la seguridad es un aspecto esencial a tener en cuenta.

Autoevaluación de Lectura

- ¿Cuál es el mejor abordaje en términos de reparación de tejido cardíaco? **A. Células progenitoras autólogas de sangre periférica.**
B. Células progenitoras de un dador compatible.
C. Células progenitoras autólogas de médula ósea.
D. Todos son igualmente eficaces.

[Respuesta Correcta](#)

LA DETECCIÓN DE FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA FACILITA SU DIAGNOSTICO TEMPRANO

Columbia, EE.UU.

La prevalencia de enfermedad vascular periférica es similar en ambos sexos y éstos comparten los mismos factores de riesgo. Los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la hiperlipidemia podrían predecir esta condición.

Southern Medical Journal 97(10):951-954, Oct 2004

Autores:

Fine JJ, Hall PA, Richardson JH

Institución/es participante/s en la investigación:

South Carolina Heart Center, Columbia, EE.UU.

Título original:

[Predictive Power of Cardiovascular Risk Factors for Detecting Peripheral Vascular Disease]

Título en castellano:

El Poder Predictivo de los Factores de Riesgo Cardiovascular en la Detección de Enfermedad Vascular Periférica

Introducción

La enfermedad vascular periférica (EVP) es una condición cuya prevalencia es alta y afecta a unos 12 millones de personas en Estados Unidos. A su vez se asocia con tasas altas de mortalidad y morbilidad. Un estudio reciente demostró que los factores de riesgo para aterosclerosis son frecuentes en sujetos con enfermedad vascular periférica pero no es habitual que éstos sean tratados con hipolipemiantes, terapia antiplaquetaria o con agentes antihipertensivos. Los factores de riesgo que facilitan la aparición de EVP son: hipertensión (HTA), hiperlipidemia, hábito de fumar, diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad y accidente cerebrovascular (ACV). En los últimos 50 años la incidencia y prevalencia de la EVP aumentó en forma brusca en los países de Occidente; sin embargo, muchos casos son pasados por alto y cuando se tratan no se toma en cuenta la modificación de los factores de riesgo involucrados. Con el objetivo de definir en forma jerárquica los factores de riesgo cardiovascular (FRC) que permiten el diagnóstico temprano de EVP se llevó a cabo este estudio transversal y retrospectivo.

Materiales y métodos

Los datos fueron recolectados en forma retrospectiva a partir de las historias clínicas de pacientes a los que se les había diagnosticado EVP en el período comprendido entre enero de 2003 y enero de 2004. La selección de los participantes se realizó en forma aleatoria a partir de la base de datos del *South Carolina Heart Center*. La EVP se definió en presencia de un índice tobillo/brazo (ITB) menor de 0.90 y se establecieron los siguientes criterios de inclusión: la presencia de EVP junto con la historia clínica completa. Los datos fueron estratificados sobre la base del ITB en tres categorías referentes a la gravedad de la enfermedad: leve (ITB: 0.75-0.89), moderada (ITB: 0.5-0.74) y grave (ITB menor de 0.50). Los ITB y sus puntajes fueron evaluados mediante Doppler con el paciente en posición supina a través del registro de la presión sistólica en las arterias braquiales y en las dorsales del pie y las tibiales posteriores. Los puntajes de ITB para cada pierna se obtuvieron mediante la división de la lectura más alta registrada en el tobillo por la lectura máxima en la arteria braquial. La sensibilidad de la prueba de ITB es del 90% y la especificidad del 98% cuando la estenosis en la arteria principal, definida por angiografía del miembro inferior, es del 50% o mayor. Entre los FRC se consideró HTA a la presión arterial sistólica igual a 140 mm Hg o mayores y diastólica de 90 mm Hg o mayor, o al tratamiento con agentes antihipertensivos. La hiperlipidemia fue definida mediante valores de colesterol total mayores de 200 mg/dl, antecedentes de tratamiento con fármacos hipolipemiantes o tratamiento actual con estas drogas. También a partir de la historia clínica se investigó la presencia de diabetes tipo 1 o tipo 2, de obesidad, los antecedentes de ACV y si el paciente era fumador. Los datos poblacionales se analizaron a través de la estadística descriptiva, el análisis de varianza (ANOVA) y la prueba t. El

valor de significación alfa establecido fue de 0.05. También la prueba t, ANOVA y la prueba de las diferencias medias de Bonferroni se aplicaron sobre los datos estratificados por sexo para establecer el poder de predicción sobre los FRC observados. Además, el análisis de varianza y el ajuste de Bonferroni se emplearon para definir la asociación entre la prevalencia de las variables independientes.

Resultados

Durante este estudio se analizaron los registros completos de 142 sujetos con ITB anormales. Entre los datos de población la edad promedio fue 69 ± 9.9 años y la media del ITB fue 0.65 ± 0.16 . En cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo, los más frecuentes fueron la HTA en el 87% de los sujetos, la presencia de enfermedad cardiovascular en el 69% y la hiperlipidemia en el 53%. La prevalencia de diabetes fue del 42%, la del hábito de fumar 34%, la de obesidad del 24% y los antecedentes de ACV se registraron en el 15% de los participantes. Sobre los 7 factores de riesgo evaluados, el valor promedio de factores por paciente era igual a 3.2 ± 1.3 . En relación con la gravedad, se detectó EVP leve en 46 pacientes, moderada en 72 y grave en 24. En el estudio participaron 65 hombres (46%) y 77 mujeres (54%). La prevalencia de FRC fue similar en ambos grupos desde el punto de vista estadístico. Al analizar los datos estratificados de acuerdo con la gravedad de la EVP se constató que en cada estrato la edad de las mujeres superaba a la de los varones y era cercana al doble en el de enfermedad grave. Los puntajes promedio de los ITB también eran similares entre ambos sexos. Al analizar el valor predictivo del sexo sobre las otras variables se constató que la hipertensión era más frecuente en las mujeres ($p = 0.003$), mientras que el hábito de fumar y los antecedentes de enfermedad cardiovascular lo eran en los hombres (para hábito de fumar, $p = 0.02$; enfermedad cardiovascular $p = 0.04$). Las pruebas que se utilizaron para evaluar diferencias entre la prevalencia de variables independientes demostraron que éstas eran significativas entre: hipertensión-enfermedad cardiovascular ($p = 0.0002$); enfermedad cardiovascular-hiperlipidemia ($p = 0.002$); hiperlipidemia-diabetes ($p = 0.0008$); diabetes-hábito de fumar ($p = 0.001$); hábito de fumar-obesidad ($p = 0.0003$); obesidad-ACV ($p = 0.05$). A su vez el ANOVA confirmó que estas variables independientes diferían en forma significativa en los distintos estratos relacionados con la gravedad de EVP.

Discusión

La EVP es una enfermedad que se asocia con el estilo de vida de la persona, con factores de riesgo que pueden modificarse. Es habitual que la prevalencia de esta condición se interprete de manera errónea y que se pierda la oportunidad de diagnosticarla en forma temprana. Durante años se señaló al hábito de fumar como el principal factor de riesgo modificable de EVP y además se consideró que la prevalencia en el sexo masculino era mayor. Sin embargo, a través del análisis retrospectivo se pudo demostrar que la prevalencia de esta entidad era similar en ambos sexos, como también la frecuencia de FRC. Este estudio también pudo definir los distintos FRC para EVP en forma jerárquica y esto podría ser utilizado en atención primaria para reconocer los individuos con esta condición. A su vez, el reordenamiento de dichos factores de acuerdo con su frecuencia podría facilitar el diagnóstico temprano de esta patología. La presencia de FRC junto con la presencia de síntomas de EVP podría ser una indicación para evaluar los ITB. La evaluación de estos índices es económica y resulta un método confiable para el diagnóstico. También los resultados de este estudio podrían ser útiles para el cardiólogo y el clínico en la planificación de un régimen terapéutico más intenso que puede reducir los FRC que con anterioridad habían sido subestimados como indicadores de la prevalencia y gravedad de EVP. Entre estos figuran la HTA, la enfermedad cardiovascular y la hiperlipidemia. Las limitaciones de esta investigación residen en que no se logró validar cada uno de los FRC a través de parámetros de laboratorio. Por este motivo es posible que en algunos casos dichos factores hayan sido subestimados.

Conclusión

Los autores concluyen señalando que la prevalencia de EVP y de los factores de riesgo para dicha entidad son similares en ambos sexos. Además, esta investigación aporta la definición de los factores de riesgo en forma jerárquica que podría ser aplicada en la práctica para el diagnóstico temprano. Por último, señalan, esta lista de factores modificables podría promover un enfoque más agresivo que pueda reducirlos o eliminarlos con el objetivo de retrasar la progresión de la enfermedad.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál aparentan ser los indicadores más importantes para solicitar la evaluación de los ITB?

A. El sobrepeso.

B. La menopausia en las mujeres.

C. La presencia de FRC(la HTA, la enfermedad cardiovascular y la hiperlipidemia) junto con los síntomas de EVP.

D. El alcoholismo.

[Respuesta Correcta](#)

LA ECOGRAFIA INTRAVASCULAR GENERA BUENAS IMAGENES DE LA RUPTURA DE PLACAS ATEROESCLEROTICAS

Seúl, Corea

Las imágenes por ecografía intravascular de tres vasos mostraron que la ruptura de la lesión causante de la placa, las rupturas de placas secundarias lejanas y las rupturas de placas múltiples fueron más comunes entre los pacientes con infarto de miocardio que entre aquellos con angina de pecho estable.

Circulation 110(8): 928-933, Ago 2004

Autores:

Hong MK, Mintz GS, Lee CG y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seúl, Corea; Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, EE.UU.

Título original:

[Comparison of Coronary Plaque Rupture between Stable Angina and Acute Myocardial Infarction: A Three-Vessel Intravascular Ultrasound Study in 235 Patients]

Título en castellano:

Comparación de la Ruptura de la Placa Coronaria en la Angina Estable y el Infarto de Miocardio. Estudio por Ecografía Intravascular de Tres Vasos en 235 Pacientes

Introducción

Los estudios anatomopatológicos y de las autopsias revelan que la ruptura de una placa vulnerable y la subsecuente formación del trombo es el mecanismo más importante que lleva al síndrome coronario agudo (SCA). La ecografía intravascular (EI) genera imágenes tomográficas detalladas y de alta calidad de la placa coronaria y de la pared del vaso y puede detectar en forma segura la ruptura de la placa *in vivo*. La ruptura de la placa observada por EI se asocia típicamente con una placa de apariencia angiográfica compleja, si bien las rupturas de placas secundarias frecuentemente no se observan si aparecen en la misma arteria. Estudios previos por EI evaluaron la incidencia y la presentación clínica de la ruptura de placas únicas y múltiples en pacientes con angina de pecho estable (AE), SCA o infarto agudo de miocardio (IAM). Hasta el presente, señalan los autores, el único estudio por EI de tres vasos entre pacientes con SCA, informó una incidencia de ruptura de la placa causal de 37.5%, si bien el 79% de los pacientes tenían por lo menos una ruptura de placa secundaria no causal. Estos datos tienen profundas consecuencias sobre las estrategias tendientes a identificar las placas vulnerables, en particular acerca de la propensión a la ruptura de múltiples placas en los pacientes con riesgo de IAM.

Material y métodos

Fueron citados para intervención coronaria con examen por EI de tres vasos 235 pacientes en forma prospectiva, pero no consecutiva, entre julio de 2002 y abril de 2003. La población estudiada incluyó 113 pacientes con AE y 122 con IAM. La intervención coronaria se efectuó en 497 individuos con AE y 307 con IAM, durante el mismo período de estudio. La intervención guiada por EI se llevó a cabo en 59% de los pacientes con AE y en 60% de los que presentaban IAM. Los exámenes por EI de las tres arterias pericárdicas mayores se efectuaron antes de cualquier intervención y luego de la administración intracoronaria de 0.2 mg de nitroglicerina. Los signos EI de ruptura de placa sugerían que una placa rota contenía una cavidad que comunicaba con la luz del vaso, con un fragmento que presentaba una capa fibrosa residual sobrenadante. El diagnóstico de ruptura de placa requirió la revisión y el acuerdo independiente de dos de los autores del estudio. Los análisis cuantitativos de la EI se efectuaron mediante planimetría computarizada en la lesión blanco o en la relacionada con el infarto y en los segmentos de referencia proximal y distal. Esas determinaciones cuantitativas incluyeron la membrana elástica externa (MEE), la luz, la placa y la capa media del corte transversal (CT). Se calculó el índice de remodelamiento como la lesión de la MEE en el CT dividida por la referencia media de la MEE en el CT. Con el uso de un catéter de guía para la calibración y magnificación y un sistema computarizado se determinaron los diámetros lumenales mínimos de los segmentos lesionales blanco o relacionados con el infarto y los diámetros lumenales de los segmentos de referencia, antes de la intervención coronaria. Los valores estadísticos se informaron como frecuencias o como valores de la media con sus desviaciones estándar y un valor de probabilidad de $p < 0.005$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

El grupo con AE incluyó más pacientes con diabetes, mientras que el nivel de colesterol total y de la proteína C-reactiva fue significativamente más elevado entre los individuos con IAM. Las determinaciones por medio de la EI mostraron que la MEE de referencia proximal, la luz del CT y el sitio de la lesión en el CT, fueron también significativamente mayores entre los pacientes con IAM, junto con lesión más extensa del lugar de remodelado. La ruptura de placa lesional relacionada con el infarto se encontró en 66% de los pacientes con IAM, y la ruptura de la placa lesional blanco ocurrió en 27% de los individuos con AE ($p < 0.001$). En los pacientes con IAM, la incidencia de lesiones relacionadas con el infarto y la ruptura de placas secundarias fue similar entre los diferentes subgrupos. El grupo con AE y ruptura de placa tuvo más pacientes con diabetes, mayores valores de referencia de la MEE por EI, de la luz del área de corte y del sitio de lesión en el área de corte de la MEE, que el grupo con AE pero sin ruptura de placa. Un análisis similar entre los pacientes con IAM demostró que aquellos con ruptura de placa tenían niveles más elevados de proteína C-reactiva, mayores valores de referencia en la EI y del sitio de la lesión en el área de corte de la MEE, lesión más extensa del lugar de remodelado y mayores dimensiones de referencia luminal en la EI. Se efectuaron análisis de regresión logística multivariados para determinar los predictores clínicos independientes de ruptura de la placa, relacionados con el infarto o con la lesión blanco. Se analizaron todas las variables clínicas con valor de $p < 0.02$ en los análisis univariados. En la cohorte total de 235 pacientes, el único predictor independiente de la ruptura de placa fue el IAM ($p < 0.01$). Entre los individuos con IAM, el único predictor independiente de la ruptura de placa fue el nivel elevado de la proteína C-reactiva ($p = 0.035$). Entre los pacientes con AE, el único predictor independiente fue la diabetes mellitus ($p = 0.034$), y el único predictor independiente para la ruptura múltiple de placas fue el IAM ($p = 0.003$).

Discusión

En el presente análisis prospectivo de 235 pacientes a quienes se les efectuó el examen por EI de tres vasos, los autores encontraron que las rupturas primaria (relacionada con el infarto o con la lesión blanco) y secundaria de la placa, se produjeron no solamente en los pacientes con IAM sino también en algunos individuos con AE; de todas maneras, la frecuencia fue menor en pacientes con AE que en aquellos con IAM. Los hallazgos del presente ensayo contrastan ampliamente con el único estudio publicado de EI en tres vasos, señalan los autores, ya que se encontró mayor incidencia de ruptura de la placa lesional relacionada con el infarto (66% *versus* 37.56%), pero menor incidencia de ruptura múltiple de placas (20% *versus* 79%). Los estudios anatomopatológicos retrospectivos de los pacientes con enfermedad coronaria que fallecen súbitamente muestran ruptura de la lesión causal de la placa en aproximadamente 70% de los pacientes. Los estudios mediante EI reflejan frecuencias variables de ruptura de placas relacionadas con el infarto en pacientes con IAM y no existen actualmente signos reconocidos para la erosión de las placas. Por lo tanto, no resulta claro si las lesiones causales intactas en pacientes

con IAM representan placas erosionadas, diagnósticos erróneos o trombos que ocultan la cavidad de ruptura. De todas maneras, es de destacar que en el presente ensayo, el remodelado expansivo fue menos frecuente en las lesiones intactas del IAM, un hallazgo que también se observó anatomopatológicamente en las erosiones relacionadas con los infartos. Es probable que no todas las rupturas de placas sean detectables por medio de la EI debido a su tamaño, morfología confusa, ubicación distal o en una arteria colateral. El presente análisis se refiere a las rupturas de placas detectables por EI y una técnica más compleja como la angioscopia podría probablemente demostrar más rupturas, al igual que los hallazgos de las autopsias. El IAM fue predictor clínico global independiente de ruptura de la placa en los pacientes. En comparación con los individuos no diabéticos, los pacientes con diabetes mellitus tuvieron peor evolución luego del infarto. Los estudios anatomopatológicos demostraron que las muestras de aterectomía coronaria provenientes de pacientes diabéticos presentaban mayor contenido de ateromas ricos en lípidos e infiltración macrofágica que las muestras que provenían de los individuos no diabéticos; en el presente ensayo, la diabetes mellitus fue un predictor independiente de ruptura de la placa entre los pacientes diabéticos.

Conclusiones

Las imágenes de tres vasos obtenidas por medio de la EI demostraron que la ruptura de la placa lesional causal (66% *versus* 27%), la ruptura de placas secundarias lejanas (17% *versus* 5%), y la ruptura múltiple de placas (20% *versus* 6%), fueron más comunes entre los pacientes con IAM que entre los individuos con AE. En los pacientes con IAM, las rupturas de placas fueron más frecuentes entre aquellos con niveles elevados de proteína C-reactiva, mientras que en los individuos con AE, esas rupturas fueron más comunes en aquellos que presentaban diabetes. Estos hallazgos, concluyen los autores, pueden ayudar a establecer parámetros para abordajes diagnósticos y de tratamiento de las placas vulnerables o rotas en los pacientes con enfermedad coronaria.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué porcentaje de los pacientes con infarto agudo de miocardio se observa la presencia de múltiples y complejas placas ateroscleróticas?

- A. 100%.
- B. 10%.
- C. 80%.
- D. 40%.

[Respuesta Correcta](#)