



Volumen 13, Número 5, Junio 2005

Resúmenes SIIC

● ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA Y EL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Niigata, Japón

Las estatinas además de descender los niveles de colesterol, podrían ejercer efectos importantes en la prevención de las patologías del sistema nervioso central.

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis (JAT) 11(5):253-264, 2004

Autores:

Miida T, Hirayama S y Nakamura Y

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Clinical Preventive Medicine, Department of Community Preventive Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japón

Título original:

[Cholesterol-Independent Effects of Statins and New Therapeutic Targets: Ischemic Stroke and Dementia]

Título en castellano:

Los Efectos Independientes del Colesterol de las Estatinas y Nuevas Aplicaciones Terapéuticas: el Accidente Cerebrovascular Isquémico y la Demencia

Introducción

Las estatinas (ES) provocan una reducción notable del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), si se las compara con otros hipolipemiantes como las resinas, el probucol, la niacina o los fibratos. Varios ensayos controlados y aleatorizados han demostrado que las ES disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria (EC) en forma independiente de los niveles de colesterol antes de iniciar el tratamiento.

Datos recientes también señalan que mejoran el pronóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos y de quienes son sometidos a una intervención coronaria percutánea transluminal. Los efectos beneficiosos de estas drogas dependen inicialmente de la disminución del LDLc que conduce a la regresión de las lesiones ateroscleróticas.

Algunos estudios sugieren que presentan un efecto directo sobre las paredes vasculares y este concepto coincide con los hallazgos angiográficos que indican que la regresión de la aterosclerosis coronaria es leve en los tratados con estos fármacos para explicar la importante reducción de eventos cardiovasculares. Recientemente, distintas investigaciones han informado que estas drogas presentan múltiples efectos ("efectos pleiotrópicos"), además de disminuir las concentraciones de colesterol. Estas acciones podrían desempeñar un papel importante en la protección contra el desarrollo de aterosclerosis o la ruptura de la placa aterosclerótica (PAT). Esta revisión se centra en los efectos pleiotrópicos *in vivo* e *in vitro* de las ES. También debate acerca de las aplicaciones clínicas futuras de estas drogas en el tratamiento del accidente cerebrovascular (ACV) o la demencia.

La vía de biosíntesis del colesterol e inhibición de la HMG-CoA reductasa

Las células de los mamíferos adquieren el colesterol a través de dos vías: la exógena y la endógena. Mediante la vía exógena, las células por medio de la endocitosis mediada por receptores incorporan el colesterol bajo la forma de apolipoproteína B que contiene lipoproteínas y en especial LDL. Luego las lipoproteínas son degradadas en los lisosomas, y el colesterol derivado de éstas es reciclado para ser procesado en forma adicional. En la vía endógena las células sintetizan colesterol.

En los seres humanos, el colesterol se sintetiza a partir de la acetil CoA a través de 30 reacciones enzimáticas. Los isoprenoides como el geranyl-geranylpirofosfato (GG-PP) y el farnesilpirofosfato (F-PP) son intermediarios del segundo paso de la síntesis del colesterol. La HMG-CoA reductasa es la enzima limitante de la síntesis de colesterol en el hígado y otros tejidos. Cataliza el primer paso de la síntesis del colesterol que consiste en la reducción de HMG-CoA y generación de mevalonato. El contenido celular de colesterol modifica la actividad de esta enzima. El encargado de la regulación postranscripcional de la HMG-CoA reductasa es un dominio sensor del colesterol ubicado en un dominio ligado a la membrana. Si el contenido celular de colesterol se incrementa, se acelera la degradación de la HMG-CoA reductasa.

Las ES inhiben en forma competitiva la unión de la HMG-CoA con el sitio catalítico de la HMG-CoA reductasa y disminuyen la síntesis de mevalonato. Sin embargo, los efectos de las ES que conducen al descenso de los niveles de colesterol derivan del incremento de la captación mediada por receptor de las LDL y no de la disminución de la síntesis de colesterol. Debido a que el mevalonato es un precursor de los isoprenoides y del colesterol, las ES también suprimen la producción de aquellos. La disminución de estos intermediarios podría inducir distintas acciones independientes del descenso del colesterol (efectos pleiotrópicos) relacionadas con las moléculas de la cascada.

Los ensayos clínicos sugieren la presencia de efectos pleiotrópicos de las ES

Distintos ensayos clínicos han demostrado que el descenso del riesgo de EC con las ES es mayor que el que podría esperarse por la reducción de LDLc. En un ensayo con pravastatina (PS) se comparó la frecuencia de acontecimientos entre pacientes (con niveles de colesterol similares) tratados con la droga o placebo. En el grupo placebo se detectó una correlación alta entre la frecuencia de eventos y el riesgo estimado. En cambio en el grupo con PS, la frecuencia de acontecimientos fue alrededor de un 10% menor que el riesgo estimado. Otro ensayo demostró que la PS redujo en forma significativa las concentraciones promedio de la proteína C-reactiva y la mediana de estas concentraciones. Sin embargo, los cambios en los niveles de colesterol no permitieron predecir estos cambios en forma significativa.

Otra investigación comparó a la atorvastatina (AS) con el placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio sin onda Q, que fueron asignados para recibir uno de los 2 tratamientos a las 24-96 horas de su internación. A los 16 días la AS disminuyó en un 52% los niveles de LDLc y en ese grupo la incidencia de eventos cardiovasculares fue un 16% más baja ($p = 0.048$). Los autores opinan que este régimen de tratamiento es demasiado corto para que se produzca la regresión de las lesiones coronarias ateroscleróticas.

Los trabajos que emplearon angiografía comprobaron que las ES junto con las resinas de ácidos biliares redujeron la incidencia de eventos coronarios en un 70% aunque los cambios relacionados con la regresión de las lesiones fueron escasos. Estos hallazgos sugieren que las ES podrían ejercer efectos directos sobre las paredes vasculares en dosis clínicas.

Los isoprenoides y los efectos pleiotrópicos de las ES

Los isoprenoides (F-PP y GG-PP) actúan como moléculas lipídicas de unión para la modificación postranslacional de diferentes proteínas bioactivas entre las que se incluyen las proteínas pequeñas ligadas al GTP (proteínas G pequeñas) como Ras y Rho. Estas son los sustratos principales de la isoprenilación con GG-PP y F-PP. La Ras y la Rho ligadas al GDP se localizan en el citoplasma como formas inactivas. Cuando el GG-PP o el F-PP se unen a dichas formas, estas últimas son transportadas a la membrana celular y se convierten en formas activas ligadas al GTP, que modulan la función de las siguientes proteínas de la cascada. También regulan a otras proteínas efectoras de la cascada y provocan acciones específicas en las células blanco. Por esto, muchos de los efectos de las ES podrían ser explicados por la reducción de isoprenoides y la acumulación de proteínas G pequeñas.

Los efectos de las ES sobre la síntesis de óxido nítrico

En los pacientes con hipercolesterolemia o aterosclerosis es común la disfunción endotelial que se relaciona con la disminución de la síntesis o de la actividad del óxido nítrico (ON) que deriva del endotelio. El ON es un vasodilatador fisiológico que se sintetiza en las paredes vasculares por acción de la ON sintetasa (ONS).

Las ES mejoran la disfunción endotelial debido a que incrementan la síntesis de ON. Este efecto aparenta ser independiente de la disminución del colesterol y se han propuesto distintos mecanismos para explicarlo. Por ejemplo, las ES inactivan la vía de la Rho/Rho quinasa y

aumentan la expresión de la ONS, este efecto puede ser revertido si se agrega GG-PP (pero no con el F-PP). También descienden la producción de mevalonato, lo que conduce a la activación de la proteinquinasa Akt que produce la fosforilación de la ONS lo que aumenta la síntesis de ON.

Los efectos de las ES sobre las células de músculo liso

En las lesiones ateroscleróticas, la migración y proliferación de las células de músculo liso (CML) contribuyen con el desarrollo de la aterosclerosis. Las proteínas G pequeñas promueven la migración y proliferación de las CML. La inactivación de la vía de la Ras/MAP quinasa y de la Rho/Rho quinasa por las ES conduce a la disminución de la proliferación de las CML. Además de estos efectos, estas drogas también afectan la angiogénesis y la vasculogénesis. Las ES en dosis bajas inducen un efecto proangiogénico a través de la activación de la vía de la Akt y aumento de la síntesis de ON, mientras que en altas dosis disminuyen la prenilación de las proteínas e inhiben el crecimiento celular y la proliferación.

Los efectos de las ES sobre la inflamación

Las respuestas inflamatorias contribuyen con el desarrollo de aterosclerosis desde los estadios iniciales (interacción endotelio-leucocitos) hasta los finales (ruptura de la PAT). Las ES disminuyen los niveles de citoquinas proinflamatorias y la expresión de las moléculas de adhesión en las paredes vasculares. Probablemente, estas drogas inhiben la interacción de los monocitos con el endotelio a través de la inactivación de la vía RhoA.

También reducen en forma significativa las concentraciones de las proteínas de fase aguda, proteína C-reactiva y del amiloide A sérico. Estos efectos aparentan ser independientes de la disminución del colesterol.

Otros efectos

La vía del mevalonato podría desempeñar un papel importante en el metabolismo esquelético. Existen indicios de que las ES tendrían un efecto anabólico sobre el hueso, por lo que podrían ser empleadas en el tratamiento de la osteoporosis.

También experimentos *in vitro* demostraron que estas drogas pueden inducir apoptosis en células de la leucemia mielógena aguda. Podrían ser necesarios ensayos clínicos adicionales para investigar el uso de las ES como agentes anticancerosos.

Las perspectivas futuras

El ACV isquémico y la enfermedad de Alzheimer (EA) aparentan ser nuevas indicaciones para la terapia con ES.

Distintos ensayos han señalado que las ES reducen la incidencia de ACV. Uno de estos trabajos demostró que en los pacientes tratados con simvastatina (SS) la incidencia de un primer ACV durante un período de seguimiento de 5 años disminuyó en forma significativa comparado con quienes recibieron placebo. El análisis por subgrupos detectó que este efecto favorable se observaba en los casos de ACV isquémico, pero no hemorrágico. En los pacientes evaluados los niveles de colesterol eran de 135 mg/dl por lo menos y un tercio no presentaba EC al comienzo del estudio. Esto sugiere que estos efectos protectores podrían ser independientes del descenso del colesterol y podrían derivar de sus efectos pleiotrópicos entre los que figuran: la mejoría de la disfunción endotelial, la estabilización de la PAT, la inhibición de la agregación plaquetaria y sus acciones antiinflamatorias.

Distintos experimentos *in vitro* avalan la relación entre la síntesis del colesterol en el sistema nervioso central (SNC) y la EA. El cerebro de los pacientes con EA se caracteriza por dos tipos de agregados de proteínas insolubles: las placas amiloides y las redes neurofibrilares. Las primeras están compuestas por agregados beta-amiloides (A- beta) y derivan de la proteólisis de un precursor proteico beta-amiloide (PPA) que se encuentra unido a la membrana celular. La hipercolesterolemia podría virar la proteólisis del PPA hacia la vía amiloidogénica, promover la agregación A-beta y aumentar el riesgo de EA. Las ES son unas de las drogas más promisorias para el tratamiento de EA.

Debido a que la vía Rho/Rho quinasa regula la producción de A-beta, las ES podrían disminuir los niveles de A-beta a través de la reducción del GG-PP. Estudios transversales en seres humanos demostraron que en los sujetos tratados con ES la frecuencia de demencia y EA era menor que en aquellos con hiperlipidemia o en los tratados con otros hipolipemiantes.

Las investigaciones *in vitro* e *in vivo* sugieren que la terapia con ES afecta la síntesis del colesterol en el SNC. Allí todo el colesterol se sintetiza a nivel local y es removido por difusión a través de la

barrera hematoencefálica como 24S- hidroxicolessterol (24S-HC). Los niveles plasmáticos de 24S-HC reflejan la síntesis de colesterol en el SNC. En el plasma y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con EA los niveles de 24S-HC son mayores que en los controles sanos. La simvastatina (SS) en dosis de 80 mg/día disminuye en forma significativa los niveles de 24S-HC en plasma y en el LCR de los sujetos con hipercolesterolemia o EA. Estos resultados sugieren que la SS en altas dosis suprime la síntesis de colesterol en el SNC. En una investigación más reciente con tres ES (lovastatina, simvastatina y pravastatina) en dosis convencionales también se detectó el descenso de los niveles plasmáticos de 24S-HC.

Es muy importante confirmar si las ES reducen el riesgo de EA o enlentecen la progresión de esta enfermedad mediante estudios prospectivos.

Conclusión

Además de su efecto hipolipemiante, las ES en dosis clínicas podrían ejercer efectos pleiotrópicos. En estas acciones independientes del colesterol interviene la inhibición de la síntesis de isoprenoides. Las investigaciones recientes indican que las ES podrían ser efectivas en la prevención del ACV isquémico y de la EA. Los estudios futuros podrán determinar cómo estos efectos contribuyen con la evolución clínica de los pacientes tratados con ES.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el mecanismo involucrado en los efectos pleiotrópicos de las estatinas (ES)?

- A. El descenso de los niveles de colesterol.**
- B. La inhibición de la síntesis de isoprenoides.**
- C. La disminución de los factores de riesgo cardiovascular.**
- D. La regresión de las lesiones ateroscleróticas.**

[Respuesta Correcta](#)

● IMPORTANCIA DE LA DIGOXINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Copenhague, Dinamarca

La digoxina es útil para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva con ritmo sinusal que permanecen sintomáticos a pesar del empleo de espironolactona, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes.

Cardiovascular Research 55(3): 710-713, Sep 2002

Autores:

Kjeldsen K, Norgaard A y Gheorghiadu M

Institución/es participante/s en la investigación:

Medical Department B, The Heart Centre, Rigshospitalet, University of Copenhagen; Department of Medicine and Cardiology A, Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca

Título original:

[Myocardial Na,K-ATPase: The Molecular Basis for the Hemodynamic Effect of Digoxin Therapy in Congestive Heart Failure]

Título en castellano:

Na,K-ATPasa: La Base Molecular del Efecto Hemodinámico del Tratamiento con Digoxina en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Introducción

El envejecimiento de la población, la mayor supervivencia en síndromes isquémicos y el tratamiento más agresivo contra la muerte súbita, que resulta en deterioro de la función cardíaca,

incrementan la prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

A pesar del avance en su tratamiento, el pronóstico no ha mejorado. La ICC puede ser considerada la epidemia cardiológica del siglo XXI en el mundo industrializado.

Los glucósidos cardiotónicos han sido ampliamente utilizados para su tratamiento por más de dos siglos. Aunque han surgido terapias que mejoran la morbilidad y la mortalidad en la insuficiencia cardíaca (IC) crónica, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes y bajas dosis de espironolactona, es probable que la participación de la digoxina aumente, ya que controla los síntomas de la ICC cuando se agrega a la terapia estándar.

La digitalización permite reducir la congestión e incrementar el gasto cardíaco. La digitalización aguda de los pacientes con miocardiopatía reduce la frecuencia cardíaca, la presión arterial pulmonar e incrementa el gasto cardíaco tanto en reposo como en ejercicio. Respecto de la disfunción ventricular izquierda crónica, los efectos hemodinámicos de la digoxina y de los vasodilatadores aumentaron con la administración conjunta. Más aun, un estudio reciente evidenció un incremento de 5% a 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) debido a la digitalización.

Los estudios PROVED y RADIANCE han demostrado una mejor tolerancia al ejercicio y menos síntomas de deterioro en pacientes con IC que continuaron la terapia con digoxina. Sin embargo, el diseño de los estudios no permitió arribar a ninguna conclusión respecto del efecto sobre la mortalidad. En 1997 el *Digitalis Investigation Group* (DIG) publicó su estudio aleatorizado controlado con placebo en 6 800 pacientes con ritmo sinusal con una fracción de eyección del VI menor de 45%. El principal hallazgo fue un menor índice de internación por empeoramiento de la ICC, junto con un efecto neutro en la mortalidad por todas las causas en el grupo con digital. El descenso de la muerte por progresión de la IC fue contrabalanceado por un incremento de la mortalidad por presuntas arritmias. Es así que el DIG, el mayor estudio sobre la digoxina, la define como una droga segura. Es extensamente utilizada en la actualidad en pacientes con ritmo sinusal con ICC secundaria a deterioro sistólico del VI que permanece sintomática a pesar del empleo de dosis óptimas de diuréticos incluyendo espironolactona, IECA y betabloqueantes. Por ello, en Europa, 39% a 87% de los pacientes con ICC moderada a grave están recibiendo digoxina. Sin embargo, estudios recientes, relativamente pequeños y retrospectivos, han vuelto a cuestionar su uso. Más aun, con la aparición de nuevas drogas más beneficiosas para el tratamiento de la IC, se predice una declinación en el uso de digoxina. En este contexto, resulta importante considerar el análisis de la bomba sodio,potasio-adenosintrifosfatasa (Na,K-ATPasa), el receptor celular para la acción inotrópica de los glucósidos digitálicos, especialmente porque el ensayo DIG no fue un estudio hemodinámico.

Na,K-ATPasa miocárdica

La bomba Na,K-ATPasa que media el transporte activo de estos iones a través de la membrana celular, ha sido identificada en todos los tejidos animales incluido el miocardio humano. Es inhibida en forma específica por los glucósidos cardiotónicos. La inhibición parcial de la bomba Na,K durante la digitalización conduce al incremento del Na intracelular, que es suficiente para reducir la salida de calcio por el sistema de intercambio Na/Ca en la membrana celular. El incremento del calcio citoplasmático y sarcoplásmico resultante incrementa la fuerza de contracción. Una mayor inhibición de la bomba Na,K por intoxicación digitálica o preexistencia de una menor concentración de la bomba provocada por enfermedad puede conducir a hiperpotasemia y arritmias, y a la acumulación intracelular de Ca y acidosis provocando necrosis celular.

Se han identificado varias isoformas de la bomba Na,K, con sensibilidad a digital baja (alfa 1) o alta (alfa 2). Se determinaron diferentes funciones de dichas bombas en el miocardio de ratones manipulados genéticamente: los corazones heterocigotas alfa 1 con cantidad reducida de alfa 2 eran hipocontráctiles, mientras que aquellos heterocigotas alfa 2 con cantidad reducida de alfa 1 eran hipercontráctiles, y la inhibición de la isoforma alfa 2 en corazones heterocigotas alfa 1 incrementaba la contractilidad. Entonces, la isoforma alfa 1 es de especial importancia para mantener las concentraciones de Na y K, mientras que la isoforma alfa 2 presenta un papel específico en la señalización con calcio durante la contracción cardíaca.

Se ha demostrado una concentración de Na,K-ATPasa de alrededor de 700 pmol/g en el miocardio del VI humano normal. No ha sido posible cuantificar las cantidades absolutas de las varias isoformas de la Na,K-ATPasa miocárdica. En la miocardiopatía dilatada en seres humanos, las biopsias han demostrado una reducción de alrededor del 40% en la concentración total de Na,K-ATPasa. También se ha observado una estrecha correlación entre la fracción de eyección del VI y la

concentración de la bomba Na,K, indicando que la función contráctil del miocardio se reduce en proporción a la pérdida de la bomba. Esta reducción parece tener lugar en las isoformas alfa. La terapia con digoxina provoca una disminución en la concentración de la bomba Na,K de un 25% por la inhibición específica de la Na,K-ATPasa.

La pérdida de K por el uso de diuréticos y el hiperaldoesteronismo inducido por la IC parecen reducir la Na,K-ATPasa, mientras que los IECA podrían estimular su actividad.

Entonces, la terapia digitalica apropiada requiere de un adecuado balance entre los efectos beneficiosos y deletéreos sobre las concentraciones iónicas extracelulares e intracelulares; si muchas bombas están ocupadas pueden quedar pocas libres para mantener el balance electrolítico a través de la membrana.

En estudios en seres humanos, no se halló evidencia de tolerancia a nivel del receptor de digoxina. Dichos ensayos coincidieron con el PROVED y RADIANCE y con estudios hemodinámicos que mostraron que la interrupción de la digoxina luego de un tratamiento prolongado se asoció con una reducción significativa en el gasto cardíaco y con incremento de la presión pulmonar, efectos que revirtieron con la reinstauración de droga.

Implicancias clínicas

La digoxina fue considerada por largo tiempo como la terapia de primera línea para la IC junto con los diuréticos. Sin embargo, no puede excluirse que el tratamiento con estos últimos podría ser menos beneficioso que la digoxina por sus efectos negativos sobre la homeostasis de los electrolitos y de las bombas Na,K. Los diuréticos deben ser utilizados cuando existe sobrecarga de líquidos, pero podría ser más racional reducir su uso al mínimo y agregar digoxina.

La digoxina debe ser administrada a los pacientes con IC con ritmo sinusal que persisten con síntomas luego de la administración de medicación que reduce la mortalidad. Estas drogas pueden no ser toleradas por algunos sujetos –al menos en las dosis recomendadas– por insuficiencia renal, hipotensión o asma. En dichos pacientes, el uso de digoxina es mandatorio. En la ICC grave, el alivio de los síntomas puede ser más importante que la prolongación de la vida. La reducción inicial de la concentración de la bomba Na,K en la fase temprana de la IC o durante la digitalización con la consiguiente acumulación intracelular de calcio puede incrementar la contractilidad miocárdica. En la IC terminal, una mayor reducción de la bomba Na,K o la intoxicación digitalica, pueden provocar sobrecarga de calcio e hiperpotasemia.

En pacientes con ICC y ritmo sinusal, la digoxina debe interrumpirse si no se logra beneficio sintomático. La falta de respuesta puede deberse a la reducción de la bomba Na,K al mínimo debido a la enfermedad. La digoxina debería ser evitada en sujetos con infarto de miocardio reciente. Para evitar la reducción peligrosa en la capacidad de transporte por la bomba Na,K, la droga debería ser administrada a pacientes con ICC con ritmo sinusal en la mínima dosis posible que alivie los síntomas en forma suficiente, aunque el nivel de digoxinemia esté por debajo del rango terapéutico estándar.

En la ICC, la digoxina incrementa la concentración de norepinefrina y reduce la disfunción autonómica. Bajas dosis de la droga pueden atenuar la activación neurohumoral sin mucho efecto sobre la hemodinamia. La inhibición de la Na,K-ATPasa puede normalizar la función de los barorreceptores.

En el estudio DIG, la toxicidad no fue un problema frecuente y no condujo a aumento de internaciones o a incremento de la necesidad de interrupción de la droga. Más aun, la intoxicación digitalica peligrosa se puede tratar en la actualidad con anticuerpos específicos para digoxina. Los autores concluyen que la digoxina es todavía la única droga inotrópica segura para uso oral que mejora la hemodinamia.

Autoevaluación de Lectura

La digoxina está indicada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC):

A. En pacientes con ritmo sinusal que persisten sintomáticos a pesar del uso de drogas que reducen la mortalidad en la IC.

B. En pacientes que no toleran las drogas que reducen la mortalidad en la IC.

C. Porque mejora la hemodinamia.

D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

BLOQUEANTES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y EL INFARTO

Glasgow, Escocia

Los bloqueantes del receptor de angiotensina reducen la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con infarto de miocardio complicado.

Circulation 110(20):3281-3288, Nov 2004

Autores:

McMurray J, Pfeffer M, Swedberg K y Dzau V

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Cardiology, Western Infirmary, Glasgow, Escocia; Cardiovascular Division, Brigham & Women's Hospital, Boston, EE.UU.

Título original:

[Which Inhibitor of the Renin-Angiotensin System Should Be Used in Chronic Heart Failure and Acute Myocardial Infarction?]

Título en castellano:

¿Qué Inhibidor del Sistema Renina-Angiotensina Debería Utilizarse en la Insuficiencia Cardíaca Crónica y en el Infarto Agudo de Miocardio?

Introducción

Varios estudios clínicos aleatorizados han establecido el valor de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para reducir los índices de mortalidad y eventos mayores cardiovasculares (CV) no fatales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) causada por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) y en aquellos con infarto de miocardio (IM). Los bloqueantes del receptor tipo 1 de angiotensina II (BRA) ofrecen una alternativa para el bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA). Como la angiotensina II es producida por otras enzimas además de la ECA, los IECA podrían ser menos efectivos para bloquear este péptido que los BRA. Los IECA, a diferencia de los BRA, inhiben la destrucción de bradiquinina, potenciando la vasodilatación, los efectos fibrinolíticos y la inhibición del crecimiento y división celular, que pueden contribuir a los beneficios de los IECA. Por otro lado, la acumulación de bradiquinina puede provocar algunos de los efectos adversos como tos, erupción y angioedema. Se han realizado estudios para comparar BRA con IECA y para determinar su efecto conjunto.

Insuficiencia cardíaca crónica con DSVI

Comparación IECA-BRA: El estudio *Evaluation of Losartan in the Elderly* (ELITE 2; n: 3 159) comparó el efecto de 50 mg/d de losartán y 50 mg tres veces por día de captopril

sobre la mortalidad por todas las causas. El losartán no resultó superior que el captopril ni que el placebo.

Combinación BRA-IECA:

En el estudio *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) se agregó placebo o 160 mg dos veces por día de valsartán a un IECA. El valsartán redujo el riesgo de la combinación, de muerte, internación por IC y paro cardíaco con resucitación, en 13%. La FDA aprobó el uso de valsartán para pacientes con intolerancia a IECA.

El programa *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM)

consistió en 3 estudios conectados, 2 de los cuales incluían pacientes con DSVI. En el *CHARM-Added*, los pacientes con IECA fueron asignados al azar a recibir placebo o 32 mg/d de candesartán. Esta droga redujo un 15% la muerte CV y la internación por deterioro de la ICC.

Comparación placebo-BRA en pacientes intolerantes a IECA:

En el *CHARM-Alternative* los pacientes con intolerancia a IECA recibieron placebo o candesartán. Este último redujo en un 23% el riesgo de muerte CV o la internación por empeoramiento de la ICC y evidenció beneficios clínicos similares a los mostrados por IECA en estudios previos con pacientes con ICC y DSVI.

Conclusiones de los estudios sobre BRA en ICC:

Los hallazgos del ELITE 2 junto con los costos y la experiencia clínica en el uso de IECA, indican

que los IECA constituyen el antagonista del SRA de preferencia. El estudio CHARM-*Alternative* y el Val-HeFT muestran que los BRA son beneficiosos en la ICC y constituyen el tratamiento alternativo para pacientes con intolerancia a IECA (tos, angioedema). Sin embargo, los BRA provocan hipotensión y disfunción renal comparable a los IECA. Los BRA deberían utilizarse en pacientes con ICC con DSVI sumados a otros tratamientos estándar en pacientes sintomáticos para reducir el riesgo de muerte CV, internación por IC y otros índices de progresión de la enfermedad. Debido a que los pacientes que toman BRA más IECA, pueden presentar un "escape de aldosterona", podrían utilizarse los 3 inhibidores del SRA (IECA, BRA y espironolactona), pero con un monitoreo estricto: en el estudio CHARM-*Added*, los pacientes con IECA y espironolactona a quienes se agregó candesartán presentaron más disfunción renal e hiperpotasemia. En resumen, el tratamiento de los pacientes con IC crónica y reducción de la función sistólica del VI depende de la severidad de los síntomas: un betabloqueante (CIBIS-2/MERIT-HF/COPERNICUS), para clase funcional 2/3 agregar IECA o valsartán 160 mg dos veces por día y/o candesartán 32 mg/d (CONSENSUS/SOLVD-T/Val-HeFT/CHARM), y para clase funcional 3-4 agregar espironolactona 25 mg/d (RALES).

Infarto agudo de miocardio

Comparación IECA-BRA:

El estudio *Optimal Therapy in Myocardial Infarction With the Angiotensin II Antagonist Losartan* (OPTIMAAL) comparó 50 mg de captopril 3 veces por día con 50 mg/d de losartán.

El estudio *Valsartan in Acute Myocardial Infarction* (VALIANT) comparó el captopril con 160 mg de valsartán 2 veces por día. Ambos estudios incluyeron sobrevivientes de IM de alto riesgo ya que se había observado que estos pacientes podían obtener el mayor beneficio de los IECA. El VALIANT aleatorizó pacientes con DSVI, IC aguda o ambos. El objetivo primario de ambos estudios fue evaluar la superioridad de los BRA sobre captopril. En el VALIANT, se observó que valsartán era tan efectivo como captopril sobre la morbilidad y mortalidad. Los efectos adversos difirieron entre captopril (tos, erupción y trastornos del gusto) y valsartán (más hipotensión y disfunción renal). En conclusión, valsartán es una alternativa para los IECA en estos pacientes con IM de alto riesgo.

Combinación IECA-BRA:

En el estudio VALIANT, los pacientes asignados a tratamiento combinado recibieron 80 mg dos veces por día de valsartán más 50 mg tres veces por día de captopril. Dicha combinación no redujo la mortalidad en comparación al tratamiento con captopril e incrementó los efectos adversos.

Conclusiones de los estudios de BRA en IM:

El estudio VALIANT muestra que el valsartán es tan eficaz como los IECA para reducir el riesgo de muerte y otros eventos CV. La elección entre ambos dependerá del costo, tolerabilidad y experiencia clínica previa.

Existen varias explicaciones para la falta de mejoría en los resultados luego del IM con la terapia combinada BRA-IECA (a pesar de los buenos resultados para la ICC). La ICC se asocia con activación a largo plazo pero modesta del SRA, mientras que el IM provoca una intensa activación neuroendocrina aguda. El inicio de tratamiento con 2 inhibidores del SRA puede no ser tan bien tolerado en este contexto agudo, relativamente inestable.

Durante el tratamiento prolongado con IECA, puede presentarse el escape del SRA, por lo que el agregado de un BRA puede ser beneficioso. En contraste, en el VALIANT, los pacientes con activación aguda del SRA, presentaron menos beneficios con el tratamiento combinado. Además, cuando la activación transitoria del SRA declina, un solo inhibidor puede ser suficiente.

El *Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy SURVIVAL Study* (EPHESUS) comparó placebo con 25 a 50 mg/d de eplerenona (un bloqueante de aldosterona) agregado a un IECA y a un betabloqueante. Los pacientes presentaban DSVI e insuficiencia cardíaca aguda o diabetes mellitus. La eplerenona redujo la mortalidad en un 15% y el criterio de valoración primario combinado de muerte CV o internación por causa CV en 13%. En consecuencia, el EPHESUS apoya la estrategia de agregar eplerenona a un IECA o BRA. Como en la ICC, esto tiene sentido desde un punto de vista fisiopatológico ya que la aldosterona es regulada en forma independiente de la angiotensina II y presenta escape durante el tratamiento prolongado con IECA. El bloqueo de aldosterona es entonces un tratamiento complementario para estos sobrevivientes de IM de alto riesgo. Debe subrayarse la importancia del monitoreo de la hiperpotasemia. En resumen, el tratamiento de los pacientes con IM complicado con DSVI o IC aguda comprende agentes antiplaquetarios, betabloqueantes, estatinas e IECA o valsartán 160 mg dos veces por día (SAVE/AIRE/TRACE/VALIANT). En caso de DSVI junto con IC aguda, a lo anterior agregar eplerenona 25 a 50 mg/d (EPHESUS).

Resumen y conclusiones

Según los autores, los datos provenientes de estudios proveen evidencia de que ciertos BRA, en dosis efectivas (valsartán 160 mg dos veces por día o candesartán 32 mg/d), pueden reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Cuando un IECA no es utilizado en pacientes con ICC o IM de alto riesgo, estos esquemas con BRA conducirán a reducción en el riesgo de muerte y otros eventos CV, comparable con la obtenida con una dosis de IECA.

En pacientes con ICC, se han demostrado efectos beneficiosos aditivos con estos BRA combinados con IECA en presencia o ausencia de betabloqueantes. Por lo tanto, en la ICC, los BRA permiten reducir aun más la morbilidad y mortalidad CV cuando se usan combinados con un betabloqueante y un IECA.

En el IM complicado con DSVI, IC aguda o ambas, la combinación de un BRA con un IECA no aumenta los beneficios clínicos, aunque los BRA son tan efectivos como los IECA.

Las dosis efectivas de estos BRA conducen a hipotensión y aumento de la creatinina y del potasio. El esfuerzo y costo del monitoreo adicional necesario para detectar y manejar estos efectos adversos generalmente transitorios son compensados por la mejoría en el pronóstico que el uso racional de los BRA puede producir. Mediante estos estudios clínicos, los BRA han logrado una posición en la corta lista de tratamientos que pueden salvar vidas y reducir la morbilidad CV en pacientes con ICC e IM de alto riesgo.

Autoevaluación de Lectura

Los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA):

- A. Tienen efecto aditivo con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC).***
- B. Son tan efectivos como los IECA en el infarto complicado con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) o insuficiencia cardíaca.***
- C. No tienen efecto aditivo con los IECA en el infarto complicado.***
- D. Todas son correctas.***

[Respuesta Correcta](#)

ESTABLECEN EL EFECTO CARDIACO DE LA TESTOSTERONA

Sheffield, Reino Unido

En varones con hipogonadismo e isquemia de miocardio, el tratamiento de reemplazo con testosterona aumenta la tolerancia en la prueba de ejercicio y mejora sustancialmente la calidad de vida.

Heart 90(8):871-876, Ago 2004

Autores:

Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Cardiology, Royal Hallamshire Hospital, Sheffield, Reino Unido

Título original:

[Testosterone Replacement in Hypogonadal Men with Angina Improves Ischaemic Threshold and Quality of Life]

Título en castellano:

El Tratamiento de Reemplazo con Testosterona en Hombres con Hipogonadismo y Angina de Pecho Mejora el Umbral de Isquemia y la Calidad de Vida

Introducción

Por razones que aún no se comprenden con precisión, en todo el mundo los hombres sufren enfermedad cardíaca isquémica tres veces más frecuentemente que las mujeres. Sin embargo, el fenómeno no parece enteramente atribuible a diferencias en los factores de riesgo tradicionales. Históricamente se consideró que las hormonas sexuales femeninas ejercen un cierto papel cardioprotector pero dos amplios estudios aleatorizados con terapia de reemplazo hormonal no confirmaron esta presunción. Por su parte, se asumió que las hormonas sexuales masculinas contribuían con el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres; más aun, el *British National Formulary* aconseja máxima precaución cuando se indica terapia de reemplazo con testosterona en hombres con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que los niveles bajos de testosterona (TT) en sangre se asocian con muchos de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, una investigación halló que la baja concentración plasmática de TT se correlaciona con mayor prevalencia de ateroma en aorta y carótidas, y otro estudio mostró que los hombres con enfermedad coronaria tienen niveles de andrógenos más bajos que los varones con estudios angiográficos normales. Además, la prevalencia global de hipogonadismo franco entre 830 sujetos con enfermedad coronaria fue del 23.4%, casi tres veces superior a la descrita en la población general.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* encontraron que la TT es un vasodilatador coronario y varios grupos mostraron que la administración de la hormona por vía intramuscular, intravenosa o transdérmica se asocia con efectos antiisquémicos beneficiosos en pacientes con enfermedad coronaria. Dado que la terapia de reemplazo con testosterona es útil en hombres con eugonadismo y patología coronaria es razonable asumir que en pacientes con hipogonadismo el tratamiento sería de mayor beneficio aun.

Debido a que un gran porcentaje de sujetos con enfermedad coronaria tiene hipogonadismo bioquímicamente confirmado, la comprobación de esta teoría sería de gran importancia, señalan los autores. Este estudio fue diseñado para analizar si el tratamiento de reemplazo con TT mejora la isquemia de miocardio en varones con hipogonadismo y enfermedad coronaria y angina, a juzgar por la mejoría en el umbral a la isquemia durante la prueba de ejercicio.

Métodos

El estudio fue de diseño aleatorizado, a simple ciego y transversal. Los pacientes recibieron TT o placebo; antes y después del tratamiento fueron sometidos a prueba de ejercicio según protocolo Bruce estándar. Los enfermos recibieron inyecciones de TT de 100 mg/ml o placebo cada 2 semanas durante 1 mes. Completaron un cuestionario específico, fueron sometidos a estudios de laboratorio y a prueba de ejercicio. Después de un mes de terapia, pasaron por un mes de lavado y posteriormente ingresaron en los 30 días finales del otro tratamiento. El estudio abarcó a 12

hombres con enfermedad coronaria (más del 70% de estenosis de un vaso principal en la angiografía), infarto de miocardio previo con síntomas típicos o angina de pecho. Todos ellos tenían indicación de terapia de reemplazo con TT según criterios del profesional. Se excluyeron individuos con concentración de antígeno prostático específico (APE) por encima de los valores normales o con contraindicaciones para la terapia con andrógenos. Tampoco se incluyeron pacientes con hipertensión grave, arritmias significativas, escasa movilidad física o alteraciones electrocardiográficas. Diez pacientes completaron la investigación. El punto primario de análisis fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de depresión de 1 mm del segmento ST. Se determinó la concentración de TT y de globulinas de unión a hormonas sexuales, hemograma, fracciones de lípidos, glucemia y factor de necrosis tumoral alfa. Los pacientes completaron el cuestionario *Seattle* de calidad de vida en sujetos con angina de pecho, la escala de depresión *Beck*; el cuestionario general de calidad de vida y el de deficiencia de andrógenos. Los autores utilizaron testosterona a la dosis de 100 mg cada 2 semanas por vía intramuscular, tal cual es usual en el tratamiento inicial de los pacientes con hipogonadismo, o placebo.

Resultados

El tratamiento con TT se asoció con aumento en la concentración de la hormona. El tiempo hasta la aparición de depresión del ST de 1 mm aumentó en 81 segundos en la fase de terapia con TT en comparación con un incremento de 7.2 segundos en la fase placebo. La TT también indujo un aumento leve pero significativo de la concentración de hemoglobina y una reducción de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa y del colesterol total.

Como era de esperar, la terapia hormonal se acompañó de un incremento ligero de la concentración de APE pero en ningún caso hubo síntomas de obstrucción urinaria.

Además, el nivel de APE se mantuvo en el espectro de valores según edad. No se registraron otros efectos adversos. El tratamiento con TT también se asoció con mejoría sustancial del humor y, en comparación con placebo, se observaron reducciones en los puntajes de la escala *Beck*, en el cuestionario general de calidad de vida y en el puntaje de deficiencia de andrógenos.

Discusión

El estudio revela que un mes de tratamiento con TT por vía intramuscular en hombres con niveles basales hormonales bajos mejora sustancialmente el tiempo hasta la aparición de isquemia de miocardio en la prueba de ejercicio, respecto de placebo. La mejoría rápida –evidente después de únicamente un mes de terapia– sugiere un efecto de acción rápido. Se ha visto que la hormona es vasodilatadora y posiblemente este mecanismo explique el efecto antiisquémico.

Por su parte, la TT indujo una reducción en los niveles de colesterol total, sin modificaciones en las restantes fracciones de lípidos. También se registró un descenso en la concentración de factor de necrosis tumoral alfa. Los autores recuerdan que este factor es una citoquina proinflamatoria que se eleva en patologías infecciosas e inflamatorias. Se sabe que la aterosclerosis es una enfermedad de etiología inflamatoria crónica y el factor de necrosis tumoral alfa es un marcador y mediador de la aparición de la placa de ateroma y de sus complicaciones. Su nivel aumenta considerablemente durante los síndromes coronarios agudos y, en menor medida, en angina crónica estable.

También es un marcador de eventos futuros. En este estudio se observó que la terapia con TT induce un descenso leve pero significativo del factor de necrosis tumoral alfa: aunque parezca un hallazgo llamativo hay numerables indicios de que la TT ejerce efectos inmunomoduladores. De hecho, la incidencia de enfermedades autoinmunes en hombres es sustancialmente más baja que la que se registra en mujeres y la diferencia se ha atribuido al efecto antiinflamatorio de los andrógenos. Asimismo, estudios en cultivos celulares revelaron que la TT disminuye la expresión de otras citoquinas proinflamatorias, tales como interleuquina (IL) 1 e IL-6 en endotelio vascular, monocitos y fibroblastos.

Conclusiones

El trabajo brinda evidencia adicional de la acción antiinflamatoria y antiisquémica de la TT. Es posible que la dosis utilizada no sea la adecuada para mejorar los síntomas de hipogonadismo aunque el nivel global de satisfacción de los enfermos fue favorable. En opinión de los expertos, a pesar de las limitaciones de la investigación, los hallazgos observados no avalan el consejo del *British National Formulary* en relación con la terapia con andrógenos. De hecho, las observaciones sugieren que la administración de TT ofrece beneficios clínicos adicionales en pacientes con isquemia de miocardio.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tiene la testosterona (TT) en pacientes con isquemia de miocardio?

- A. Incrementa la isquemia.
- B. Aumenta la tolerancia al ejercicio.
- C. No ejerce ningún efecto.
- D. Depende de la concentración de colesterol.

[Respuesta Correcta](#)

MECANISMOS DE DISFUNCION ENDOTELIAL QUE LA ASOCIAN CON EVENTOS CARDIOVASCULARES

Rochester, EE.UU.

La disfunción endotelial –por daño de tipo químico o mecánico– puede desencadenar eventos cardiovasculares como síndrome coronario agudo y muerte súbita.

Circulation 111(3): 363-368, Ene 2005

Autores:

Lerman A, Zeiher A

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Cardiovascular Disease and Department of Internal Medicine, Mayo College of Medicine, Rochester, EE.UU.

Título original:

[Endothelial Function: Cardiac Events]

Título en castellano:

Función Endotelial. Eventos Cardíacos

La presente revisión describe el mecanismo potencial por el que la disfunción endotelial puede contribuir a la manifestación de eventos cardiovasculares.

Localización y distribución del endotelio

El endotelio es una monocapa de células que recubren la luz vascular y que separa la pared vascular de la circulación. En la década pasada sólo se consideraba la capa endotelial de los grandes vasos de conducción y de la luz vascular. Sin embargo, el lecho vascular se extiende a la pared vascular y a los *vasa vasorum* de la adventicia, que también son parte de la microcirculación intravascular activa recubierta por endotelio. Una visión actual del endotelio incluye la médula ósea y las células progenitoras endoteliales (CPE). La pared vascular y el endotelio están en reparación

constante en respuesta a daños de tipo mecánicos y químicos. Las células endoteliales madre derivadas de la médula ósea y las CPE contribuyen a la reparación de la lesión vascular y tisular. En el sitio de vascularización tisular, las células endoteliales pueden originarse de vasos sanguíneos adyacentes o por reclutamiento de CPE derivadas de la médula ósea. La reparación del daño vascular con CPE se asocia con normalización de la función endotelial. Por el contrario, la reparación de daño vascular puede ser deficiente en el contexto de disfunción la endotelial, lo que puede atribuirse a 2 mecanismos. Un estudio reciente demostró que el grado de disfunción endotelial se correlacionaba con el número de CPE. De modo que uno de los mecanismos involucrados en la disfunción vascular endotelial podría ser la deficiencia relativa de CPE para reparación vascular. Además, la función de estas células y su posibilidad de intervenir en la reparación vascular luego del daño parece estar deteriorada en un modelo animal con disminución de la actividad de óxido nítrico (ON). Podría especularse, señalan los expertos, que la actividad de ON endotelial –indicativa de la función endotelial– podría estar reducida a nivel de las células pluripotenciales en sujetos con disfunción endotelial sistémica y aterosclerosis. Esta idea se basa en las observaciones que refieren que en la diabetes tipo 2 –patología asociada con disfunción endotelial– el reclutamiento de CPE al sitio de reparación tisular se encuentra disminuido, y que las estatinas –que mejoran la función endotelial– promueven la movilización y la función de CPE. De esta manera, el concepto de disfunción endotelial como síndrome con varias presentaciones clínicas –más que un trastorno vascular localizado– podría explicar el mecanismo de los eventos cardiovasculares que se asocian con disfunción endotelial.

Implicancias clínicas de la disfunción endotelial

Un análisis multivariado de estudios actuales sobre la asociación entre disfunción endotelial coronaria o periférica y eventos cardiovasculares, que incluyó alrededor de 2 500 pacientes, demuestra que la disfunción endotelial se asocia con eventos cardiovasculares; entre ellos, muerte de causa cardíaca, infarto de miocardio y necesidad de revascularización.

Evaluación de la función endotelial

Hay dos métodos principales para estudiar la función endotelial. El método primario provee información directa sobre la capacidad funcional del endotelio y comprende la evaluación de la respuesta de las células endoteliales a la estimulación directa. Se basa en 2 principios; el primero refiere que ciertos estímulos inducen la liberación de ON desde el endotelio vascular para producir relajación vascular; el segundo, que la disfunción endotelial es un trastorno sistémico, por lo que puede medirse en diferentes lechos vasculares. La evaluación vasomotora endotelial puede realizarse en la circulación coronaria por angiografía coronaria y Doppler intracoronario para el cálculo directo de cambios en el flujo sanguíneo coronario y de la resistencia coronaria vascular. Si bien este método es considerado de primera línea, es invasivo y requiere experiencia y equipo especial, lo que obstaculiza su uso. La prueba vasomotora endotelial alternativa involucra a la circulación periférica. La función endotelial de vasos de resistencia del antebrazo puede ser evaluada mediante la infusión intraarterial de vasodilatadores dependientes del endotelio, como acetilcolina. Una prueba menos invasiva consiste en el estudio de la dilatación mediada por flujo dependiente del endotelio de la arteria braquial mediante ecografía de alta resolución.

El otro método (indirecto) para determinar el estado del endotelio mide los marcadores periféricos que se asocian con disfunción endotelial y progresión de la inflamación y aterosclerosis. La activación vascular de células endoteliales constituye un paso importante en la aterosclerosis. La determinación de marcadores circulantes de inflamación de la pared vascular representa una herramienta prometedora para predecir el riesgo cardiovascular y la evolución después de eventos cardiovasculares. La endotelina-1 y el ON, producidos por el endotelio, también pueden ser medidos.

Síndrome coronario agudo y muerte súbita

La intervención del endotelio en la patogénesis del síndrome coronario agudo (SCA) comprende varias fases.

Ruptura o erosión de la placa ateromatosa

La desestabilización de la placa –que conduce a eventos cardíacos– resulta del proceso inflamatorio que involucra componentes celulares de la placa y mediadores como citoquinas y quimioquinas. La disfunción endotelial se asocia con incremento del estrés oxidativo, un importante promotor de procesos inflamatorios. La inflamación es regulada, en parte, por el ON que puede reducir la

expresión endotelial de varios mediadores de la inflamación y de moléculas de adhesión que incrementan la vulnerabilidad de la placa. Este efecto depende de la inhibición de la transcripción del factor nuclear kappaB, regulador clave de varias proteínas inflamatorias involucradas en la aterosclerosis. Un endotelio disfuncional puede contribuir a la desestabilización de la placa y a su erosión por la reducción de su potencial antiinflamatorio y antioxidante.

Vasoconstricción

La vasoconstricción en respuesta a estímulos metabólicos y simpáticos existentes en la zona de lesión en pacientes con angina inestable puede desencadenar la ruptura de la placa. La liberación del potente vasoconstrictor endotelina-1 –que caracteriza a la disfunción endotelial– aumenta en la placa inestable, lo que puede potenciarse por la vasoconstricción dependiente de endotelio producida por el estrés físico o mental.

Función endotelial de los vasa vasorum y hemorragia

El impacto de la disfunción endotelial de los *vasa vasorum* de la adventicia parece ser sustancial teniendo en cuenta que su área supera en más de 70 veces a la del vaso madre. La exposición sistémica de la superficie endotelial a similares factores de riesgo puede producir disfunción endotelial en la pared vascular, lo que conduce a isquemia de la pared y a neovascularización. La neovascularización de la placa puede ocasionar mayor influjo de macrófagos y hemorragia intraplaca, contribuyendo a SCA y a muerte de causa cardíaca. El número de *vasa vasorum* y de capilares de la placa, los cuales contribuyen a su oxigenación, aumenta con la progresión de la placa. En placas avanzadas ocurre hipoxia y angiogénesis por efecto de la vasoconstricción, y la ruptura de los frágiles vasos puede provocar hemorragia intraplaca. Esto puede producir la oclusión total de la luz arterial junto con la formación de trombos.

Fenómeno de ausencia de flujo

La disfunción endotelial persistente puede estar involucrada en el fenómeno de falta de flujo luego de la intervención coronaria. Este fenómeno denominado "atontamiento endotelial", que puede conducir a isquemia miocárdica, puede ser revertido con L-arginina o antagonistas de angiotensina y ser secundario a un incremento agudo del estrés oxidativo. El pretratamiento con agentes protectores del endotelio, como estatinas, se asocia con menor daño miocárdico luego de la intervención coronaria y SCA.

Adhesión plaquetaria

El endotelio sano tiene efectos antitrombóticos por la secreción de factores antiagregantes (ON y prostaglandina I₂), anticoagulantes (heparina y proteína C/S) o fibrinolíticos (activador tisular del plasminógeno[AP]). La disfunción endotelial se caracteriza por reducción del ON, prostaciclina y AP, contribuyendo a la vasoconstricción por endotelina y serotonina, y a la formación de trombos.

Respuesta endotelial a desencadenantes exógenos de SCA

El estrés mental y un incremento agudo de la presión arterial asociado con activación simpática pueden iniciar los eventos de SCA y muerte súbita (MS). La disfunción endotelial por estrés puede estar mediada por la endotelina-1. Uno de los principales factores asociados con SCA y MS es el tabaquismo, que puede provocar disfunción endotelial.

Insuficiencia cardíaca

El endotelio coronario regula el flujo coronario de la microcirculación epicárdica e intramiocárdica. La disfunción endotelial puede conducir a episodios repetidos de isquemia miocárdica y pequeños infartos que contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento

Los agentes farmacológicos para tratar la disfunción endotelial incluyen estatinas e inhibidores de la enzima convertidora. Entre las medidas no farmacológicas se destaca la actividad física que mejora la vasodilatación dependiente del endotelio.

Conclusiones

La presencia de disfunción endotelial se asocia con eventos cardiovasculares; por ello, la evaluación de la función endotelial podría ser un instrumento diagnóstico adyuvante para la

estratificación de los pacientes en riesgo de eventos cardiovasculares.

Autoevaluación de Lectura

La disfunción endotelial puede provocar eventos cardiovasculares por procesos vasculares de:

- A. Inflamación.**
- B. Vasoconstricción.**
- C. Trombosis.**
- D. Todas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

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