

Resúmenes SIIC

● ESCASA RELACION ENTRE LOS FACTORES TROMBOFILICOS Y LA TROMBOSIS VENOSA RECURRENTE

Leiden, Países Bajos

En este análisis de la asociación entre alteraciones en factores protrombóticos, características clínicas y riesgo de padecer un evento embólico recurrente, los autores encuentran escasa relación entre las anomalías de laboratorio y el riesgo de recurrencia; por el contrario, son más predictivas las características clínicas.

JAMA 293(19):2352-2361, May 2005

Autores:

Christiansen S, Cannegieter S, Koster T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Clinical Epidemiology and Hematology, Leiden University Medical Center, Leiden, Países Bajos

Título original:

[Thrombophilia, Clinical Factors, and Recurrent Venous Thrombotic Events]

Título en castellano:

Trombofilia, Factores Clínicos y Eventos Trombóticos Venosos Recurrentes

Introducción

La tasa de incidencia de un primer episodio de trombosis venosa es de 1 a 2 eventos por 1 000 pacientes por año. Los factores de riesgo ambientales incluyen inmovilización, cirugía, enfermedades malignas, embarazo, puerperio y hormonas femeninas exógenas.

Los factores genéticos que aumentan el riesgo de un evento trombótico comprenden la deficiencia de antitrombina y de las proteínas C y S. Anormalidades bioquímicas adicionales son el factor V de Leiden, la protrombina G20210A, niveles aumentados de los factores VIII, IX u XI, homocisteína y fibrinógeno.

Los informes referentes a la importancia de las anomalías bioquímicas como factores predisponentes son contradictorios; mientras algunos estudios le adjudican importancia, otros no han encontrado una clara relación con los eventos trombóticos.

El objetivo de este estudio fue determinar el riesgo de padecer eventos trombóticos recurrentes; en particular, se investigó el efecto de varios factores de riesgo trombofílicos sobre el riesgo de recurrencia, así como el efecto del sexo, los anticonceptivos orales y si el primer evento fue idiopático o secundario.

Material y métodos

Se incluyeron 474 pacientes consecutivos que padecieron un primer evento de trombosis venosa profunda (TVP). Se excluyó a los mayores de 70 años y a los sujetos con neoplasias. Se midieron los niveles de factores VIII, IX y XI, el fibrinógeno, las proteínas C y S, la antitrombina, homocisteína, los genotipos de la protrombina G20210A y el factor V de Leiden.

El seguimiento comenzó luego de 90 días de producido el evento trombótico inicial (se lo definió como el período de anticoagulación inicial). La TVP o la embolia pulmonar que ocurrieron durante el período de anticoagulación inicial no se consideraron eventos trombóticos recurrentes sino una progresión del evento inicial (esto sucedió en dos pacientes).

Se definió como idiopático al evento que se produjo en ausencia de: 1) embarazo, 2) puerperio, 3)

uso de anticonceptivos orales dentro de los 30 días, 4) traumatismo, cirugía, inmovilización o empleo de yeso dentro de los 3 meses previos al evento. Todos los otros eventos se clasificaron como secundarios. Se registró el riesgo de recurrencia por sexo y según la clasificación de idiopático o provocado.

Resultados

El seguimiento duró un promedio de 7.3 años y se completó en el 94% de los casos, para un período de observación total de 3 477 pacientes por año. Se perdieron 27 pacientes que se incluyeron en el análisis hasta su último contacto. En los restantes 447 pacientes, se produjeron 14 muertes. En este estudio participaron más mujeres (272) que hombres (202), la edad promedio fue 45+13.7 años. Los hombres eran en promedio 6 años mayores.

El primer evento idiopático fue más frecuente en hombres quienes, en promedio, lo sufrieron a una edad 5 años menor que las mujeres. Entre los pacientes con eventos secundarios, los hombres fueron en promedio 9 años mayores que las mujeres, en quienes el uso de anticonceptivos fue un dato frecuente. A excepción de la elevación del factor IX (más frecuente en mujeres) y de la hiperhomocisteinemia (más frecuente en hombres), los factores protrombóticos se distribuyeron por igual entre los sexos.

Durante el seguimiento 90 pacientes tuvieron un evento trombotico recurrente, de los cuales 73 fueron TVP de miembros inferiores, 4 trombosis en miembros superiores, 12 episodios de tromboembolismo pulmonar y 1 síndrome de Budd-Chiari con extensión dentro de la vena cava. Las principales razones para el empleo de anticoagulación fueron la profilaxis de la TVP durante situaciones de riesgo, tales como cirugía o embarazo. La mayoría de los pacientes que fueron anticoagulados por más de 12 meses tenían 1 o más anomalías protrombóticas.

Comentarios

El riesgo anual de eventos tromboticos recurrentes fue de 2.6%, el riesgo acumulativo de recurrencia fue 12.4% luego de 5 años y 16.5% transcurridos 7 años de seguimiento. Aunque la incidencia fue levemente mayor en los primeros dos años con una frecuencia anual de 3.2%, el riesgo de eventos tromboticos recurrentes persistió por encima del 2% en los años siguientes. Estos resultados correspondieron a pacientes menores de 70 años que no tenían enfermedades malignas.

Los autores encontraron pocos factores clínicos que modificaron el riesgo de recurrencia (sexo masculino, un primer evento trombotico idiopático y el uso de anticonceptivos orales). El sexo y el tipo de eventos estuvieron relacionados: el primer evento idiopático fue más común en hombres, mientras que el primer evento secundario fue 5 veces más frecuente en mujeres debido al uso de anticonceptivos. Los hombres tuvieron 2.5 veces más riesgo de recurrencia y éste fue mayor en aquellos que habían sufrido un evento idiopático. Aunque el sexo y el tipo del primer evento estuvieron estrechamente relacionados, sus efectos sobre la recurrencia no estuvieron conectados. La influencia de las anomalías protrombóticas fue pequeña en uno y otro sexo y no pudo explicar las diferencias entre ambos. Se encontró una incidencia similar de recurrencia tanto en el mismo miembro como en el contralateral, por lo que se podría asumir que las variables sistémicas contribuirían al riesgo de recurrencia en la misma medida que el coágulo remanente inicial. El 67% de los pacientes tuvieron al menos una anomalía protrombótica. En esos sujetos el riesgo de recurrencia fue sólo levemente superior (1.4 veces) en comparación con aquellos sin tales anomalías. En los pacientes con dos datos anormales el riesgo de recurrencia fue mayor que con una anomalía (1.6 veces *versus* 1.2 veces).

En conjunto, los factores de riesgo protrombóticos parecieron ser determinantes débiles de recurrencia.

Los autores no encontraron incremento del riesgo de recurrencia entre los portadores del factor V de Leiden o de la mutación G20210A de la protrombina, ni en aquellos que tenían aumentados los niveles de factores VIII, IX u XI, o de homocisteína. Un incremento moderado se observó con deficiencias de proteínas C y S, y de antitrombina. Los niveles altos de fibrinógeno otorgaron un riesgo levemente superior. Los autores aclaran que si bien estos hallazgos difieren con los de otros estudios, no serían comparables por diferencias en las características de la población incluida, métodos, tamaño de la muestra y duración del seguimiento. En resumen, los autores no encontraron un efecto mayor de ninguno de dichos factores.

La trombosis venosa es una enfermedad producida por múltiples causas. Los individuos necesitan una cierta combinación de factores de riesgo hasta que se exceda el umbral de trombosis. En los pacientes en quienes el primer evento trombotico fue idiopático, la frecuencia de recurrencia fue igual en aquellos con anomalía protrombótica o sin ella.

Esto se puede explicar por la existencia de una anomalía protrombótica aún no identificada. El

riesgo de recurrencia en realidad estuvo incrementado solamente en aquellos pacientes que tenían 2 o más alteraciones.

En los sujetos con trombofilia cuyo primer evento fue secundario, el riesgo de recurrencia resultó inferior que el de aquellos con un primer evento idiopático.

Estos hallazgos son importantes para las conductas y decisiones terapéuticas. A los pacientes con un primer evento trombótico idiopático a menudo se les realizan exámenes para evaluar defectos protrombóticos. Sin embargo, un resultado positivo no predice el riesgo de evento trombótico recurrente y de este modo no tiene consecuencias clínicas.

Los autores señalan como limitaciones del estudio el haber excluido a sujetos mayores de 70 años, pacientes con cáncer y que una importante proporción recibió anticoagulación profiláctica, lo cual puede haber afectado o influido en la baja frecuencia de recurrencia.

Sin embargo, no creen que esto haya afectado la ausencia de efecto que se encontró para las anormalidades protrombóticas.

Otra cuestión importante es el diagnóstico de un evento trombótico recurrente, ya que un nuevo evento es con frecuencia difícil de distinguir del síndrome posttrombótico, pero debido a que la frecuencia de recurrencia en el miembro contralateral fue sólo levemente inferior a la del miembro ipsilateral, los autores creen que es poco probable que la baja frecuencia de recurrencia haya sido sobrestimada.

Conclusión

Los pacientes con un evento trombótico tuvieron un mayor probabilidad de recurrencia. El riesgo fue mayor en hombres, en aquellos cuyo primer evento fue idiopático, en mujeres que ingerían anticonceptivos y en pacientes con 2 o más factores de riesgo protrombóticos. Las anormalidades aisladas de laboratorio no parecieron predecir un mayor riesgo de recurrencia. En base a los resultados de este estudio, no parece estar justificado un tratamiento diferencial en lo que hace a la duración de la anticoagulación oral en pacientes con anormalidades protrombóticas.

La medida más importante para reducir el riesgo de un evento recurrente en todos los pacientes con antecedentes de un evento tromboembólico puede ser la anticoagulación profiláctica durante las situaciones de riesgo. Se debe aconsejar la suspensión de los anticonceptivos en las mujeres que los utilizan.

La decisión acerca de la duración óptima del tratamiento anticoagulante luego del primer evento trombótico se debería basar en factores clínicos (sexo masculino, uso de anticonceptivos orales y un primer evento trombótico idiopático) más que en las anormalidades de laboratorio.

Autoevaluación de Lectura

Cuál es la incidencia de un primer evento trombótico venoso por cada 1 000 pacientes?

- A. 1 o 2 eventos.**
- B. 4 o 5 eventos.**
- C. 9 o 10 eventos.**
- D. 14 o 15 eventos**

[Respuesta Correcta](#)

● ANALIZAN EL EFECTO NEFROPROTECTOR DE DOS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS

Yokohama, Japón

Este trabajo analiza los efectos de la amlodipina y el losartán sobre la presión arterial y estudia si éstos se asocian con reducción de la albuminuria en pacientes con diabetes de tipo 2, hipertensos y con nefropatía.

Diabetes Care 28(8):1862-1868, Ago 2005

Autores:

Yasuda G, Ando D, Hirawa N y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Second Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japón

Título original:

[Effects of Losartan and Amlodipine on Urinary Albumin Excretion and Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Type 2 Diabetic Patients with Overt Nephropathy]

Título en castellano:

Efectos del Losartán y la Amlodipina sobre la Excreción Urinaria de Albúmina y la Presión Sanguínea Ambulatoria en Pacientes Hipertensos con Diabetes Tipo 2 y Nefropatía

Objetivo

Se han llevado a cabo pocos estudios para evaluar si el control de la presión arterial durante las 24 horas que producen los fármacos antihipertensivos reduce la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 2 con nefropatía manifiesta. Los autores analizaron en ese grupo de pacientes los efectos del losartán y de la amlodipina sobre la presión arterial de 24 horas, la actividad nerviosa autonómica y la albuminuria.

Material y métodos

En este estudio abierto, aleatorizado, prospectivo y paralelo, se trataron 44 pacientes con losartán y 43 con amlodipina durante una fase de titulación de 12 semanas y una etapa de mantenimiento por un máximo de 12 semanas. Antes y durante el tratamiento se realizó un monitoreo de presión arterial de 24 horas y se midió la excreción urinaria de albúmina. También se registró el análisis espectral de la frecuencia cardíaca para evaluar los componentes de alta y de baja frecuencia y la relación entre éstos como una medida de la relación simpático-vagal.

Resultados

El losartán disminuyó el promedio de presión arterial de 162/91 mm Hg a 150/82 mm Hg durante la actividad y de 146/82 mm Hg a 137/74 mm Hg durante el descanso nocturno. La amlodipina también redujo los valores de presión de 159/90 mm Hg a 147/82 mm Hg durante el día y de 143/81 mm Hg a 131/72 mm Hg durante la noche. Los componentes de baja y alta frecuencia y la relación noche/día para la relación baja frecuencia/alta frecuencia no difirieron durante el tratamiento en los dos grupos, lo que indica que no hubo cambios en el ritmo autonómico diario. El losartán disminuyó la excreción urinaria de albúmina de 24 horas de 810 mg/día a 570 mg/día. La amlodipina, por el contrario, no modificó la albuminuria.

Conclusiones

Según los autores, estos resultados sugieren que en los pacientes con diabetes tipo 2 con nefropatía, el control de la presión arterial durante las 24 horas es suficiente para reducir la macroalbuminuria y los efectos adicionales del losartán son importantes por su acción antiproteinúrica.

Autoevaluación de Lectura

El efecto nefroprotector del losartán se debe a:

- A. Su capacidad de reducir los niveles de presión arterial.
- B. Que estaría implicado un mecanismo directo que es relativamente independiente del efecto sobre la presión arterial.
- C. Su efecto similar al de la amlodipina.
- D. Su efecto inferior al de la amlodipina.

Respuesta Correcta

UTILIDAD DE TIAZOLIDINEDIONAS Y METFORMINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Denver, EE.UU.

Las tiazolidinedionas y la metformina no se asocian con mayor riesgo de mortalidad y mejoran la evolución en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca.

Circulation 111(5):583-590, Feb 2005

Autores:

Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, Denver Health Medical Center, Denver; Department of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver; Colorado Foundation for Medical Care, Aurora y otros centros colaboradores; EE.UU.

Título original:

[Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients with Diabetes and Heart Failure. An Observational Study]

Título en castellano:

Tiazolidinedionas, Metformina y Evolución de Enfermos de Edad Avanzada con Diabetes e Insuficiencia Cardíaca. Un Estudio de Observación

En general, la insuficiencia cardíaca (IC) y la diabetes son patologías que se presentan en un mismo enfermo y ello representa un desafío particular en términos de tratamiento. No todos los agentes hipoglucemiantes disponibles a la fecha se consideran apropiados para pacientes con IC; por ejemplo, las tiazolidinedionas se han asociado con posible retención de líquidos y la metformina puede ocasionar acidosis láctica, por lo que dichos fármacos suelen contraindicarse en pacientes con IC. A pesar de diversas contraindicaciones, los agentes capaces de aumentar la sensibilidad a la insulina se indican en sujetos con diabetes e IC, tal vez en virtud de sus efectos favorables sobre los factores de riesgo cardiovascular o por la creencia generalizada de que las precauciones son excesivas. Por el momento, se desconoce la verdadera situación en este sentido. En este trabajo, los autores analizan la relación entre la prescripción de agentes que incrementan la sensibilidad a la insulina (ASI) y la evolución a muerte o a reinternación por IC en pacientes con diabetes y de edad avanzada luego de una primera hospitalización por IC, en el contexto del *Nacional Health Care Project* (NHC). En opinión de los autores, esta población afiliada a *Medicare* es ideal para los propósitos del estudio porque abarca un elevado índice de sujetos con ambas patologías.

Métodos

El NHC es una iniciativa del Centro de Servicios *Medicare* y *Medicaid* destinada a valorar y mejorar la calidad de atención de sus beneficiarios internados por IC. El proyecto consiste en 2 muestras nacionales de pacientes hospitalizados y dados de alta con el diagnóstico principal de IC según la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-9) entre 1998 y 1999 y entre 2000 y 2001. La cohorte del NHC consiste en 39 477 registros en el primer período y en 39 405 en el segundo. Se identificaron los pacientes de ambas poblaciones con diabetes (n = 33 532) según la historia clínica o la prescripción de antidiabéticos. La muestra final de análisis estuvo integrada por 16 417

enfermos entre 1998 y 1999 y 7 745 entre 2000 y 2001.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los antecedentes clínicos en el momento del ingreso, los datos bioquímicos, las medicaciones en el momento del alta y las variables del profesional y del centro de atención. También se consideró la gravedad de la diabetes según los valores de glucemia y la presencia de complicaciones diabéticas. El punto primario de evaluación fue la mortalidad por cualquier causa. Luego, se consideró el tiempo que transcurrió hasta una segunda internación por IC o por otros motivos.

Resultados

Entre la población de estudio, 12 069 pacientes no recibieron indicación de un ASI; 2 226 fueron tratados con tiazolidinedionas; 1 861 recibieron metformina y 261 fueron medicados con ambos agentes en el momento del alta. En términos generales, los enfermos con indicación de tiazolidinedionas o metformina fueron mayores y de raza blanca con más frecuencia. Los pacientes tratados con tiazolidinedionas presentaron una prevalencia de complicaciones diabéticas semejante a la de los que no recibieron ASI, con excepción de complicaciones neurológicas. Por lo general, los enfermos que recibieron metformina mostraron menor prevalencia de complicaciones asociadas con diabetes respecto de los no tratados con ASI. Los sujetos a los que se les indicó tiazolidinedionas en el momento del alta tuvieron mayor frecuencia de edemas periféricos que cuando ingresaron al hospital.

La mortalidad sin ajuste al año resultó inferior en los pacientes tratados con tiazolidinedionas (30.1%) o metformina (24.7%) en comparación con los no tratados con un ASI (36%, $p < 0.0001$). Luego del ajuste según las características del enfermo, el profesional, el centro de atención y las diferencias en otros tratamientos médicos indicados en el momento del alta, tanto las tiazolidinedionas (*hazard ratio* [HR]: 0.87) como metformina (HR: 0.86) permanecieron asociadas con un riesgo significativamente más bajo de mortalidad por cualquier causa.

En cambio, no se registró una asociación independiente sustancial entre la prescripción de otros agentes hipoglucemiantes, entre ellos sulfonilureas (HR: 0.99) e insulina (HR: 0.96) y la mortalidad. En comparación con enfermos no tratados con un ASI, los sujetos que recibieron metformina y tiazolidinediona también presentaron menor riesgo de muerte (HR: 0.76).

Respecto de los enfermos no medicados con un ASI, los tratados con una tiazolidinediona en el momento del alta presentaron un índice más alto sin ajuste de reinternación por cualquier causa (74.6% respecto de los no tratados, 72.1%, $p = 0.02$) y por IC (67.6%, en comparación con 64.8%, $p = 0.02$). En cambio, los enfermos que recibieron metformina mostraron índices sin ajuste inferiores de reinternación por cualquier causa (68%, $p = 0.0003$ en comparación con los sujetos no tratados) y por IC (58.6%, $p < 0.0001$). Sin embargo, en el modelo de variables múltiples no se registraron diferencias en el riesgo de una nueva internación por cualquier causa en los pacientes tratados en el momento del alta con tiazolidinedionas (HR: 1.04) o metformina (HR: 0.94) en comparación con los que no recibieron un ASI. Los pacientes que recibieron ambos agentes manifestaron un riesgo significativamente más bajo de reinternación por cualquier motivo (HR: 0.82) y un riesgo más bajo (en el límite de la significación) de internación por IC (HR: 0.85). La frecuencia de internación por acidosis metabólica fue semejante entre los pacientes que no recibieron un ASI (2.6%) y los que fueron tratados con metformina (2.3%) o tiazolidinediona (2.2%).

La reducción del riesgo asociada con estas drogas se observó en pacientes con o sin enfermedad coronaria, con disfunción del ventrículo izquierdo, con signos de edema pulmonar en la radiografía de tórax o con edemas periféricos en el momento de la internación. Asimismo, la asociación entre el menor riesgo de mortalidad y la prescripción de tiazolidinedionas fue semejante en ambos períodos de estudio. Según los autores, cabe destacar que entre 1998 y 1999 se indicó troglitazona, mientras que en el segundo lapso se utilizó rosiglitazona y pioglitazona.

Discusión

En este estudio de observación, la prescripción de tiazolidinedionas o metformina se asoció de manera independiente con menor riesgo de muerte por cualquier causa en un amplio espectro de pacientes de edad avanzada con diabetes e internados por IC. En cambio, no existió relación entre otras formas de tratamiento antidiabético –sulfonilureas e insulina– y la mortalidad. La relación entre la prescripción de un ASI y la mortalidad fue semejante independientemente de la presencia de enfermedad coronaria manifiesta en el aspecto clínico, de disfunción del ventrículo izquierdo o de elevación de la creatinina. Los pacientes tratados con metformina presentaron riesgo más bajo de nueva internación por IC en comparación con los que no recibieron un ASI; al contrario de los que fueron medicados con tiazolidinedionas, que presentaron mayor riesgo de dicha evolución. Sin embargo, entre pacientes tratados con un ASI no se observó mayor riesgo de internación por

cualquier causa. Por lo tanto, añaden los expertos, las observaciones no avalan las recomendaciones vigentes de no utilizar ASI en casi ningún paciente con IC; en todo caso, los enfermos en estas condiciones deben ser controlados en forma estricta.

El tratamiento de la diabetes en sujetos con IC continúa como un tema discutible.

Las tiazolidinedionas no figuran en la lista de drogas recomendadas para enfermos con IC clase III o IV de la *New York Heart Association* porque existe preocupación por el posible agravamiento de la patología en relación con la retención de fluidos. Por su parte, recientemente la *Asociación Americana de Diabetes* aconsejó no utilizar tiazolidinedionas en pacientes con IC avanzada. Sin embargo, en la práctica diaria es común que los profesionales prescriban ASI en sujetos con IC, aun en aquellos que presentan síntomas de descompensación. No existen dudas acerca de las ventajas de estos agentes sobre el control de la glucemia, difícil de lograr con otros fármacos. En conclusión, los hallazgos del trabajo actual señalan que el tratamiento con ASI del grupo de las tiazolidinedionas y la metformina no se asocia con un exceso de riesgo de mortalidad; por su parte, puede conferir beneficios importantes en pacientes de edad avanzada con diabetes e IC. Sin embargo, se requiere mayor investigación para confirmar estas observaciones.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efecto tiene la metformina en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca?

- A. Aumenta el riesgo de mortalidad.
- B. Aumenta el riesgo de internación por insuficiencia cardíaca.
- C. Eleva el riesgo de ambas evoluciones.
- D. No se asocia con mayor riesgo de ninguno de estos parámetros.

Respuesta Correcta

● PREVENCIÓN DE FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON VASCULOPATIA PERIFÉRICA

Denver, EE.UU.

Si bien en la enfermedad arterial periférica se reconoce un riesgo cardiovascular similar al de la enfermedad coronaria, los pacientes reciben un tratamiento subóptimo para modificar los factores de riesgo.

Journal of Vascular Surgery 41(5):816-822, May 2005

Autores:

Rehring TF, Sandhoff BG, Stolcpart RS y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Vascular Surgery and Endocrinology, Denver, EE.UU.

Título original:

[Atherosclerotic Risk Factor Control in Patients with Peripheral Arterial Disease]

Título en castellano:

Control de los Factores de Riesgo Ateroscleróticos en Pacientes con Enfermedad Arterial Periférica

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una entidad frecuente entre los pacientes añosos. Algunos estudios sugieren que su prevalencia en los mayores de 65 años se encuentra entre el 15% y el 20%. La EAP confiere un incremento de 3.1 veces en el riesgo de mortalidad por todas las causas y de 6.6 veces por enfermedad coronaria, en comparación con la población sin compromiso vascular periférico. De acuerdo con algunos estudios por cateterismo cardíaco, sólo el 10% de los pacientes con isquemia de miembros inferiores tiene arterias coronarias normales, y el

28% presenta un compromiso coronario severo. La presencia de EAP, aun sin antecedentes de enfermedad coronaria (EC), representa el mismo riesgo relativo de muerte por causa cardiovascular que los antecedentes de un episodio cardiovascular previo.

Estos datos sugieren que en los pacientes con EAP deberían implementarse estrategias de prevención secundaria comparables a las utilizadas en aquellos con antecedentes de infarto de miocardio (IAM). La *American Heart Association* y el *National Cholesterol Education Program* recomiendan idénticas medidas para la reducción de los riesgos de aterosclerosis tanto a los pacientes con EAP como con EC. Estas incluyen el uso de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), estatinas para reducir la concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) a menos de 100 mg/dl, terapia antiagregante e interrupción del hábito de fumar.

En este estudio, el propósito de los autores fue evaluar las modificaciones de los factores de riesgo ateroscleróticos en los pacientes con EAP.

Métodos

Se realizó una pesquisa para el diagnóstico de EAP entre los 92 940 pacientes asistidos en dos grandes consultorios médicos. Los criterios diagnósticos fueron: 1) la definición actualizada de claudicación intermitente o EAP de la *International Classification of Diseases*; 2) antecedentes de un procedimiento de revascularización periférica; 3) consumo de pentoxifilina o cilostazol; 4) estudio arterial no invasivo completo; o 5) el informe de un cirujano vascular.

Mediante el análisis de los registros farmacológicos regionales se identificó a los pacientes que entre el 1 de enero y el 31 de marzo de 2004 habían solicitado por prescripción médica alguno de los siguientes fármacos: betabloqueantes, IECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), fijadores de ácidos biliares, fibratos, agentes antiagregantes o anticoagulantes.

En los registros de laboratorio se identificaron los pacientes que entre el 1 de marzo de 2003 y el 31 de marzo de 2004 habían presentado un perfil lipídico alterado; asimismo, se individualizaron los sujetos diabéticos.

Los autores equipararon el número de pacientes que recibían medicación hipolipemiente con los valores serológicos colectivos de concentraciones lipídicas, y el de sujetos bajo medicación antihipertensiva con los datos generales sobre PA (presión arterial). Aquellos pacientes que durante el estudio habían solicitado inhibidores de la HMG-CoA reductasa por lo menos una vez fueron denominados "consumidores de estatinas", y los que no contaban con este antecedente, "no consumidores de estatinas". Los pacientes que al menos una vez habían requerido IECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina o betabloqueantes, fueron caracterizados como "consumidores de medicación antihipertensiva", y los que nunca lo habían hecho se fueron "no consumidores de medicación antihipertensiva". La "meta" con respecto al LDLc se fijó en una concentración inferior a los 100 mg/dl. Se consideró que los pacientes diabéticos habían alcanzado su "meta" con respecto a la PA si registraban valores de PA sistólica y diastólica inferiores a 130 y 80 mm Hg, respectivamente. Del mismo modo, se consideró que los sujetos normoglucémicos habían logrado su "meta" si presentaban valores de PA sistólica y diastólica menores de 140 y 90 mm Hg, respectivamente.

Los autores realizaron un análisis de la relación entre LDLc, colesterol total, y valores de PA sistólica y diastólica, con respecto a la medicación. Asimismo, evaluaron la relación del logro de las "metas" y el consumo farmacológico.

Resultados

El 15.8% de los participantes eran mayores de 65 años y el 56.8 % mujeres. Entre los 92 940 pacientes se identificaron 2 839 con EAP. De ellos, 69.7% eran mayores de 65 años. Luego de algunos ajustes por prevalencia de EC, entre otros, se concluyó que los pacientes aptos para el análisis eran 1 733.

De ellos, 33.1% recibían betabloqueantes, 28.9%, IECA, y 3.6% estaban medicados con bloqueadores de los receptores de angiotensina. El 31.3% recibía inhibidores de HMG- CoA reductasa en tanto que sólo porcentajes menores estaban medicados con fijadores de los ácidos biliares, fibratos o ezetimibe. Se constató que 4.6% de los pacientes recibían algún tratamiento antiagregante, y que 14.8% estaban anticoagulados con warfarina.

Los autores constataron un perfil lipídico alterado en el 62.6% de los participantes. Los valores medios de colesterol total fueron de 195 mg/dl; 42.7% presentaban colesterol total de 200 mg/dl o mayor. Los valores medios de LDLc fueron de 106 mg/dl; el 20.5% de los pacientes presentó niveles mayores de 130 mg/dl. Aquellos sujetos con EAP que recibían algún agente hipolipemiente tuvieron valores medios significativamente inferiores de colesterol total y LDLc, y fueron más

propensos a alcanzar la meta de LDLc esperada.

El 23.9% de los pacientes eran diabéticos.

El 56.0% de los participantes tenían valores de PA sistólica de 130 mm Hg o más, y el 34.1% tenía un mínimo de 140 mm Hg. Los valores de PA diastólica presentaron un perfil similar: 45.5% tenían PA diastólica de 80 mmHg o mayor, 19.5% presentaron un mínimo de 85 mm Hg, y el 13.6%, un mínimo de 90 mm Hg.

Los pacientes que recibían medicación antihipertensiva fueron más propensos a alcanzar las metas de PA que aquellos que no estaban tratados con este tipo de fármacos.

Discusión

El análisis de estos pacientes con diagnóstico de EAP permite caracterizar la asistencia recibida en la actualidad por los sujetos que presentan manifestaciones sistémicas de aterosclerosis, sin EC concomitante. Los autores encontraron que ellos reciben un tratamiento deficiente, y que no cumplen con las metas nacionales de prevención secundaria.

La atención de los pacientes (y en muchos casos, también de los médicos) se concentra en la resolución de la claudicación intermitente a través de agresivos procedimientos de revascularización. Los autores enfatizan que la amenaza de daño a los miembros inferiores de los pacientes con claudicación intermitente es baja, pero su morbimortalidad cardiovascular es considerable. Estos datos llevaron a la concepción de que la EAP es equivalente a la EC y a recomendaciones generalizadas del uso de idénticas estrategias preventivas para la reducción del riesgo entre los pacientes de ambas poblaciones. A pesar de estas sugerencias, el reconocimiento de la EAP por parte de médicos y pacientes es escaso, y el tratamiento es menos estricto que el que reciben los sujetos con EC.

Los betabloqueantes podrían disminuir el riesgo; los pacientes con EAP deberían recibir esta medicación como parte de su régimen terapéutico. Los autores señalan que los datos que sugieren que los betabloqueantes pueden empeorar los síntomas periféricos son escasos.

En pacientes con EAP que reciben IECA hay indicios de que el descenso del riesgo cardiovascular es similar al de quienes reciben betabloqueantes, aspirina o agentes hipolipemiantes. Los IECA podrían ser aun más beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva leve y en los diabéticos tipo 2.

Además de los betabloqueantes y los IECA, luego de un IAM se postula como estrategia adyuvante el control estricto de los lípidos. Diversos ensayos confirmaron que en los pacientes con EC, las estatinas reducen el riesgo cardiovascular y de mortalidad por todas las causas entre el 20% y el 30%. El presente estudio sugiere que los individuos con EAP también deberían recibir este tipo de medicación; el uso de estatinas no sólo reduciría el riesgo cardiovascular, sino que además limitaría la progresión de EAP y mejoraría la función de los miembros inferiores.

Con respecto a la PA, los datos demuestran el beneficio del tratamiento con betabloqueantes e IECA. Los pacientes diabéticos tienen un riesgo elevado de EAP; la mayoría fallece por una complicación cardiovascular. Diversos lineamientos, en el orden nacional, sugieren el control estricto de la glucemia; de los 414 pacientes diabéticos de este estudio, sólo el 40.3% se hallaba sujeto a este tipo de controles.

Los datos de este estudio demuestran la ausencia de un control estricto de los factores de riesgo en los sujetos con EAP, que podrían mejorar en gran medida tan sólo mediante estrategias de educación pública y de los profesionales. Por último, afirman los autores, en estos pacientes deberían implementarse medidas de prevención secundaria de los factores de riesgo cardiovascular.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo es el riesgo relativo de muerte por causa cardiovascular de los pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) comparado con el de aquellos con antecedentes de un episodio cardiovascular?

A. Muy superior.

B. Superior.

C. Similar.

D. Inferior.

Respuesta Correcta

● APORTES DE LA BIOLOGIA MOLECULAR AL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Boston, EE.UU.

Las células musculares lisas vasculares expresan receptores mineralocorticoides funcionales capaces de promover la transcripción de genes activados por la aldosterona en niveles hormonales fisiológicos.

Circulation Research 96(6):643-650, Abr 2005

Autores:

Jaffe IZ, Mendelsohn ME

Institución/es participante/s en la investigación:

Tufts University School of Medicine, New England Medical Center, Molecular Cardiology Research Institute, Boston, EE.UU.

Título original:

[Angiotensin II and Aldosterone Regulate Gene Transcription Via Functional Mineralocorticoid Receptors in Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells]

Título en castellano:

La Angiotensina II y la Aldosterona Regulan la Transcripción de Genes a través de los Receptores Mineralocorticoides en las Células Musculares Lisas de las Arterias Coronarias en Seres Humanos

Más allá de los avances recientes en la comprensión de la biología molecular de la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular isquémica todavía constituye la causa principal de muerte en el mundo desarrollado. Los últimos ensayos clínicos realizados en seres humanos mostraron que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca posterior a infarto de miocardio o con riesgo elevado de presentarlo. Además de los efectos previsibles sobre la presión arterial y los criterios de valoración como la fracción de eyección, estos estudios demostraron un descenso sorprendente y significativo de la angina inestable, infarto de miocardio y la necesidad de revascularización coronaria en aquellos pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de la aldosterona.

La aldosterona es una hormona esteroide que se sintetiza en la corteza adrenal en respuesta al estímulo de la angiotensina II y ejerce funciones como el aumento de la presión arterial –a través de acciones renales electrolíticas– y sobre el control del balance volumétrico. Hasta hace poco, los efectos de los mineralocorticoides en la enfermedad vascular se atribuyeron exclusivamente a los efectos renales mencionados. Sin embargo, la disminución de los eventos isquémicos en los ensayos clínicos realizados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de la aldosterona fue significativamente mayor a la esperada. En los estudios RALES y EPHEsus con los antagonistas aldosterónicos espironolactona y eplerenona, respectivamente, las dosis utilizadas se encontraron por debajo del umbral para provocar efectos renales significativos y se sugirió un mecanismo de protección ejercido por estos compuestos que quizá involucre efectos de la aldosterona en tejidos extrarrenales.

Algunos estudios experimentales sustentan que los mineralocorticoides regulan la función vascular y la proliferación de las células musculares lisas vasculares (VSMC [*vascular smooth muscle cell*]). La espironolactona puede relajar directamente los anillos aórticos aislados de la rata. La espironolactona y otros inhibidores de la aldosterona inhiben la estimulación de la proliferación de las VSMC con el mitógeno angiotensina II (Ang II). En ratas con hipertensión inducida por aldosterona, la eplerenona disminuye el grosor de los cortes transversales de la carótida.

La aldosterona se une al receptor mineralocorticoides (MR), un factor de transcripción activado por ligandos. El MR se clonó en 1987 y pertenece a la familia de receptores esteroides que incluyen a los de los estrógenos, progesterona, andrógenos y glucocorticoides. Los receptores de hormonas esteroides se unen a secuencias específicas de ADN (elementos de respuesta) en los promotores de los genes de respuesta a hormonas y reclutan cofactores con dependencia del ligando, con lo cual modulan la expresión de genes.

La aldosterona y el cortisol se fijan al MR humano con la misma afinidad. Aunque las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides son de 100 a 1 000 veces más altas que las de la aldosterona, los tejidos que responden a ésta expresan la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11BHS2) que inactiva al cortisol y lo convierte en derivados 11-ceto, menos afines al MR. Esta enzima abunda en el riñón, lo que hace que sus células respondan en alto grado a la aldosterona. El déficit o las mutaciones de la 11BHS2 provocan el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides, trastorno que se manifiesta con hipertensión e hipokalemia. En este estudio, los autores muestran cómo las VSCM expresan al MR y la 11BHS2, que los MR vasculares y la enzima son funcionales y que, tanto la aldosterona como la Ang II, pueden activar la transcripción de genes mediada por el MR en las VSMC de las arterias coronarias. También demuestran que la aldosterona activa la transcripción de varios genes endógenos de VSMC relevantes en el aspecto clínico.

Materiales y métodos

La aldosterona, espirolactona, cortisol, FAD286, Ang II, losartán y el ácido glicerretínico se utilizaron con los vehículos de control adecuados. Las VSCM se extrajeron de piezas quirúrgicas y de autopsias, luego inmortalizadas y transformadas con la infección de retrovirus que expresaron proteínas del virus papiloma humano E6 o E7.

El ARN celular total fue aislado de las líneas celulares vasculares para luego someterlo a pruebas de transcripción inversa con la reacción de la cadena de la polimerasa. La expresión de la 11BHS2 se analizó a través de procedimientos de inmunoelectrotransferencia. Las células inmortalizadas se fijaron y tiñeron con anticuerpos policlonales anti MR.

El adenovirus MMTV-Luc (gen de la luciferasa regulado por el elemento de respuesta a los mineralocorticoides inducible del virus del tumor mamario del ratón) tradujo las VSCM inmortales y primarias.

Las VSCM coronarias humanas se trataron con vehículo o aldosterona de 1 a 24 horas y el ARN total se aisló de 4 experimentos independientes.

Resultados

El ARN total se aisló de los tejidos de aorta y coronarias humanas o de células musculares lisas inmortalizadas de ambos tejidos.

La expresión y localización celular de las proteínas del MR de las VSCM de las arterias coronarias se estudiaron con microscopia de inmunofluorescencia. En ausencia del ligando, la expresión de las proteínas del MR se detectó principalmente en el núcleo de las VSCM, además del citoplasma. Luego de la exposición a la aldosterona, el MR se encontró en forma exclusiva en el núcleo de estas células, lo cual es característico de los receptores que ligan hormonas esteroideas.

La aldosterona fue incapaz de activar al gen *reporter* del elemento de respuesta a los estrógenos (ERE, control). La espirolactona, inhibidor competitivo de la unión del MR, bloqueó la activación del elemento de respuesta al MR (MRE) mediado por la aldosterona en las VSCM en forma dependiente de la dosis, pero sola no tuvo efectos sobre la actividad basal del RE; así, sustentó que la activación del MRE por la aldosterona en las VSCM requiere de la unión de la hormona a los MR endógenos. Estos datos muestran que los MR de las VSCM de las coronarias humanas son funcionales.

Los estudios de inmunoelectrotransferencia confirmaron que las VSCM primarias e inmortalizadas expresan a las proteínas de la 11BHS2 y su función en las arterias coronarias se analizó a través de su inhibidor, el ácido glicerretínico, y se demostró que las VSCM contienen niveles funcionales de esta enzima que no pueden inactivar al cortisol.

El tratamiento de las VSCM con Ang II resultó en la acumulación del MR exclusivamente en el núcleo. La Ang II activó de manera significativa al gen *reporter* de la MRE-luciferasa sin efectos sobre el de la ERE-luciferasa (control) de los tejidos primarios e inmortalizados.

La activación de la expresión de genes dependiente de la hormonas en las VSCM primarias ocurrió de manera similar a lo observado en las células inmortalizadas.

El bloqueante de los receptores AT1 –losartán, el cual por sí solo no tuvo efectos sobre la transcripción basal del *reporter*– inhibió la activación del *reporter* del MRE por la Ang II. La Ang II actúa localmente a través del receptor AT1 para activar la aldosterona sintetasa (AS).

Se analizó si las VSCM de seres humanos sintetizan aldosterona con 5 procedimientos distintos. El ARNm de las AS no pudo detectarse con la reacción de la cadena de la polimerasa en las células inmortalizadas humanas ni el ARN en estudios de micromatrices. Los experimentos de inmunoelectrotransferencia tampoco pudieron detectar la expresión genética de la AS en VSCM murinas.

La liberación de aldosterona de las VSCM humanas no se probó con radioinmunoensayo, al contrario de lo observado en las células vasculares endoteliales. Por último, el inhibidor de la AS, FAD286, en dosis que inhiben completamente la enzima, no alteró la activación del gen *reporter* de la MRE-luciferasa.

En conjunto, estos datos muestran que la producción local de aldosterona no es el mecanismo de la activación del MRE mediado por la Ang II en las VSCM coronarias.

La espironolactona –que, cuando se administró sola, no tuvo efectos sobre la activación basal del gen mencionado— suprimió en forma completa la activación transcripcional del *reporter* del MRE.

Luego se analizaron 2 genes involucrados en el transporte renal de sodio, conocidos porque los regula la aldosterona en las células renales, pero en las VSCM se mostró que el de la ATPasa Na^+/H^+ lo regula la hormona y no al del canal de sodio epitelial. Sin embargo en estas células, la aldosterona induce muchos genes, como algunos incluidos en la fibrosis vascular, la calcificación y la inflamación.

Discusión

Los datos muestran que las VSCM en seres humanos expresan MR funcionales capaces de promover la transcripción de genes activados por la aldosterona en niveles hormonales fisiológicos (1 nM), que la Ang II activa la transcripción de genes mediada por el MR a través del receptor AT1 y que la aldosterona activa la genes de las VSCM coronarias humanas involucrados en la fibrosis vascular, la inflamación y la calcificación. Respecto de este último punto, se identificaron nuevos genes regulados por la hormona, como los del colágeno tipos I y III, la proteína morfogénica del hueso 2, el receptor de la hormona paratiroidea y la fosfatasa alcalina del hueso, riñón e hígado. Estos genes y sus proteínas ya se conocían por participar de los procesos de calcificación vascular, un proceso clínicamente asociado con el aumento del riesgo de los eventos isquémicos cardíacos. En modelos animales, el antagonismo aldosterónico puede prevenir la inflamación vascular inducida por la aldosterona y la Ang II y muchos genes inflamatorios se indujeron en los estudios de micromatrices como los de la IL-6 (factor quimioatrayente de linfocitos) y la proteína 4 asociada al linfocito T.

En conclusión, comentan los autores, estos y otros genes regulados por la aldosterona quizá desempeñen un papel fundamental en la fisiopatología de la aterosclerosis y la disfunción vascular, lo que destaca la importancia de la especificidad tisular, una acción común de las hormonas esteroides.

Autoevaluación de Lectura

La eplerenona es una droga nueva que farmacológicamente pertenece al grupo de:

- A. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.**
- B. Antagonistas de la aldosterona.**
- C. Inhibidores de la anhidrasa carbónica.**
- D. Antagonistas de los canales T de calcio.**

[Respuesta Correcta](#)

● TRASPLANTE DE CELULAS MONONUCLEARES DE MEDULA OSEA EN PACIENTES CON CARDIOPATIA ISQUEMICA GRAVE

Río de Janeiro, Brasil

Este trabajo demuestra la seguridad de las inyecciones transendocárdicas de células mononucleares de médula ósea en seres humanos con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular grave.

Arquivos Brasileiros de Cardiologia 84(5):360-366, May 2005

Autores:

Dohmann HFR, Perin EC, Borojevic R, Silva SA y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hospital Pró-Cardíaco, Universidade Federal do Rio de Janeiro; Texas Heart Institute, CAPES do Brasil; Río de Janeiro, Brasil

Título original:

[Melhora Sintomática e da Capacidade de Exercício Após o Transplante Autólogo, Transendocárdico, de Células Mononucleares da Medula Ossea em Pacientes com Cardiopatia Isquêmica Grave, Sustentada até o Sexto Mês de Evolução]

Título en castellano:

Mejoría Sintomática y de la Capacidad de Ejercicio luego del Trasplante Autólogo, Transendocárdico y de Células Mononucleares de la Médula Osea en Pacientes con Cardiopatía Isquémica Grave, Sustentada Hasta el Sexto Mes de Evolución

Introducción

El número de pacientes con cardiomiopatía isquémica se incrementa en forma progresiva debido a la mejoría de las diversas técnicas de revascularización miocárdica que permiten resultados cada vez más efectivos. Estos pacientes generan una cifra por encima de 400 000 internaciones por año.

Distintas estrategias terapéuticas han sido evaluadas para el tratamiento de los trastornos secundarios de la disfunción ventricular y del déficit perfusional, crónico y refractario, de las técnicas disponibles de revascularización miocárdica. Estas estrategias incluyen el uso intermitente o a largo plazo de uroquinasa, la neuroestimulación, la revascularización transmiodiárdica con láser, radiofrecuencia o mecánica y la neoangiogénesis por medio del implante de factores de crecimiento endoteliales. Sin embargo, ninguna de estas técnicas ha demostrado suficiente efectividad como para justificar su empleo clínico rutinario y modificar el pronóstico de estos pacientes.

En la actualidad, varios estudios recientes han sugerido que células originales de la médula ósea (MO) también participan en forma activa de la regeneración de diversas estructuras del sistema cardiovascular. El implante de células para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares se encuentra en etapa de investigación en varios centros del mundo. Hasta la fecha, dos fuentes de células se utilizaron en seres humanos: la musculatura esquelética (que origina los mioblastos) y la MO (que es la fuente de células madre en los adultos). La utilización de células de la MO en experimentos de neovascularización a través de la vía intracoronaria, la transendocárdica y la transpericárdica coincide con la bibliografía internacional. En modelos experimentales de isquemia miocárdica aguda y crónica, el implante de células mononucleares de médula ósea (CMMO) ha mejorado la contracción y la perfusión miocárdica. Estos resultados se reprodujeron en estudios clínicos recientes de fase I en seres humanos.

El objetivo de este estudio consiste en evaluar la evolución clínica hasta los 6 meses luego del trasplante autólogo de células mononucleares de médula ósea, y plantea que este tratamiento es capaz de promover la neovascularización y, por ende, provocar mejoría sintomática y de la capacidad de ejercicio en pacientes con cardiopatía isquémica grave, sin indicación de otras alternativas de revascularización.

Métodos

El estudio fue de tipo prospectivo y no aleatorizado e incluyó 21 pacientes con cardiopatía isquémica grave sin otra opción de terapia de revascularización. Los criterios de inclusión abarcaron enfermedad arterial coronaria crónica con defecto de perfusión reversible detectado con SPECT, fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo < 40%, revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica no electivas, sin posibilidad de revascularización miocárdica percutánea o quirúrgica y consentimiento informado libre y firmado.

Los criterios de exclusión fueron la dificultad en el acceso vascular para procedimientos percutáneos, historia de neoplasia u otra comorbilidad previa o concomitante que tuviera impacto en la supervivencia del paciente a corto plazo, arritmias ventriculares malignas, aneurisma del ventrículo izquierdo, anormalidades de laboratorio no explicadas, tejido óseo con aspecto radiológico anormal, enfermedad hematológica primaria, infarto agudo del miocardio en los 3 meses previos a la inclusión al protocolo, presencia de trombo intraventricular, inestabilidad hemodinámica, fibrilación auricular o cualquier otra condición que pusiera en riesgo la vida del paciente.

Para los síntomas de angina e insuficiencia cardíaca se siguió la clasificación de la Sociedad Canadiense de Cardiología y de la *New York Heart Association*, respectivamente.

Además, se realizaron las siguientes evaluaciones: ergometría con evaluación del máximo consumo de O₂, ecocardiograma unidimensional y bidimensional con Doppler, centellografía miocárdica con estrés farmacológico con dipiridamol, medición del péptido natriurético cerebral, electrocardiograma y evaluación clínica.

Los pacientes del grupo tratado se sometieron a evaluación invasiva con coronariografía, ventriculografía izquierda y mapeado electromecánico inmediatamente antes del procedimiento de inyección y 4 meses después. El mapeado identificó el sitio viable del miocardio y guió la inyección de la solución con células mononucleares. Los pacientes del grupo control se sometieron sólo a los estudios no invasivos del protocolo. Luego, ambos grupos fueron sometidos a la reevaluación de seguimiento a los 2 y 6 meses. En el momento de la inclusión al protocolo, todos los pacientes se encontraban con tratamiento clínico completo y en la dosis máxima tolerada.

Aspirado, aislamiento de células mononucleares de la médula ósea.

El aspirado se efectuó 4 horas antes de la inyección transendocárdica y 50 ml de aspirado de médula ósea se obtuvieron de la cresta ilíaca posterior de los pacientes del grupo tratado, bajo anestesia local más sedación/analgesia. Las células mononucleares fueron aisladas, lavadas en forma exhaustiva con solución salina heparinizada, con 5% de albúmina de seres humanos y, luego, filtradas con un tamiz de nylon de 100 µm, para remover los agregados celulares.

El implante de células mononucleares de médula ósea. Los pacientes del grupo tratado fueron trasladados al laboratorio de intervención 3 horas antes del procedimiento, para la realización de coronariografía y ventriculografía izquierda seguida del mapeado electromecánico, a fin de identificar áreas viables del miocardio (voltaje unipolar preservado y actividad mecánica disminuida). Las 15 inyecciones de 0.2 ml ($25.5 \pm 6.3 \times 10^6$ células/paciente) se realizaron en puntos según las características antes mencionadas.

Resultados

No existieron diferencias en cuanto a las características clínicas entre los grupos. Los pacientes habían sido tratados siguiendo las normas brasileñas para tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Todos los pacientes utilizaron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) u inhibidores de los receptores de angiotensina. Setenta y uno por ciento de los pacientes del grupo tratado y 50% de los del grupo control recibían beta bloqueantes. No se comprobaron diferencias en el uso de nitratos, IECA, beta bloqueantes o diuréticos en los 6 meses de seguimiento.

La viabilidad celular resultó superior al 95%. Los cultivos de los aspirados para hongos y bacterias resultaron negativos. El tiempo total del procedimiento abarcó 81 ± 19 minutos y los mapeados electromecánicos se ubicaron en 92 ± 16 puntos.

No se presentaron complicaciones mayores relacionadas al procedimiento y todos los pacientes fueron dados de alta 48 horas después del mismo. Los pacientes del grupo tratado presentaron menos síntomas de insuficiencia cardíaca y ninguno de angina luego de 2 y 6 meses de seguimiento, comparados con el grupo control. No se manifestaron arritmias ventriculares graves en el análisis con Holter en las 24 horas inmediatamente posteriores al procedimiento y en los seguimientos a los 2 y 6 meses. Existió una tendencia a la reducción en el número de extrasístoles ventriculares de $4\,445 \pm 8\,512/24$ horas a $941 \pm 1\,244/24$ horas, patrón que se mantuvo hasta el sexto mes de seguimiento.

A los 6 meses de seguimiento, entre todos los valores de laboratorio, sólo los niveles séricos de creatinina habían cambiado entre los 2 grupos (control y tratado), con incremento en el grupo control, en comparación con el grupo tratado.

Los niveles de la proteína C reactiva (PCR) no mostraron cambios significativos entre los 2 grupos al inicio del tratamiento y a los 2 y 6 meses. A los 6 meses, se produjo un incremento del péptido natriurético cerebral en el grupo control respecto del grupo tratado.

En la evaluación inicial, la geometría ventricular era diferente entre los grupos. El grupo control

presentó volúmenes sistólicos y diastólicos finales menores y una FE inicial mayor. Sin embargo, en el seguimiento a los 6 meses, la FE disminuyó de manera significativa en el grupo control, pero no en el grupo tratado. Los volúmenes cavitarios se mantuvieron iguales en ambos grupos. Asimismo, el tamaño total del defecto de perfusión reversible (isquemia) en el grupo tratado manifestó una reducción absoluta significativa de 10% al cabo de 2 meses, respecto del grupo control. Al final de los 6 meses, esta reducción absoluta del área isquémica perdió 4% de su impacto inicial, manteniendo una reducción absoluta, respecto de la evaluación inicial, de 6%.

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren, por primera vez, que la inyección transendocárdica de CMMO es una terapia segura, tanto en el corto plazo como en su evolución hasta los 6 meses, en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave. La demostración objetiva de mejoría de la perfusión es fundamental cuando se lidia con técnicas de angiogénesis, que cuentan con datos en la bibliografía que demuestran su susceptibilidad al efecto placebo.

Aunque el número pequeño de pacientes y el diseño abierto del estudio justifican las diferencias estadísticas observadas en la comparación de algunas variables, los datos presentados sugieren que los resultados demostrados pueden ser secundarios a la mejoría de la perfusión miocárdica. Según los autores, existe un gran potencial clínico para esta técnica y, en el futuro, se requieren más investigaciones conducidas en estudios más grandes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes estrategias terapéuticas puede mejorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave?

- A. Uroquinasa.*
- B. Implante de células mononucleares de médula ósea.*
- C. Revascularización transmiocárdica con láser.*
- D. Neuroestimulación.*

Respuesta Correcta