



Volumen 14, Número 2, Noviembre 2005

Resúmenes SIIC

● MANTENIMIENTO DEL RITMO SINUSAL Y LA FRECUENCIA CARDIACA EN LA FIBRILACION AURICULAR

Boston, EE.UU.

El análisis minucioso de los datos publicados hasta la fecha no apoya la estrategia del mantenimiento y la restauración del ritmo sinusal como terapéutica de rutina para la mayoría de los pacientes con fibrilación auricular.

Circulation 111(23):3141-3150, Jun 2005

Autores:

Falk RH

Institución/es participante/s en la investigación:

Harvard Vanguard Medical Associates, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, EE.UU.

Título original:

[Rate Control Is Preferable to Rhythm Control in the Majority of Patients with Atrial Fibrillation]

Título en castellano:

Es Preferible el Control de la Frecuencia Cardíaca al Mantenimiento del Ritmo Sinusal en los Pacientes con Fibrilación Auricular

En la década de 1980 y principios de la de 1990, se realizaron grandes ensayos clínicos sobre el tratamiento anticoagulante para la prevención de los accidentes cerebrovasculares (ACV) en los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular (FA). Estos trabajos demostraron en forma sistemática que la FA confiere un aumento significativo y continuo para el riesgo de ACV y que la anticoagulación reduce este riesgo. Con posterioridad, la warfarina comenzó a formar parte de la terapia estándar para los pacientes con FA paroxística, permanente o persistente. Con estos resultados pareció lógico que el mantenimiento y la reversión a ritmo sinusal disminuiría el riesgo de tromboembolismo y que, de esta manera, se evitaría la necesidad de tratamiento anticoagulante prolongado.

Una década después de la publicación de estos ensayos se desarrollaron diversos trabajos para determinar si el control de la frecuencia cardíaca tendría resultados similares a los observados con la estrategia de restauración y mantenimiento del ritmo sinusal (MRS). El análisis de estos ensayos no demostró beneficios en la mortalidad ni en el criterio de valoración combinado formado por mortalidad y morbilidad. Por lo general, la interpretación que se le da a estos resultados es que las estrategias basadas en el control del ritmo y de la frecuencia cardíaca (CFC) son apropiadas para los pacientes con FA, por lo que ha existido un replanteamiento sobre cuál es la mejor forma de tratamiento de esta arritmia.

En esta publicación, el autor propuso demostrar por qué el CFC –en virtud de su relativa simpleza– es superior al MRS en la mayoría de los pacientes con FA y que, en consecuencia, debería ser el método de elección para el tratamiento.

Enseñanzas aportadas por los ensayos que compararon el CFC con el MRS

Ensayo

AFFIRM

El *Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM),

realizado en América del Norte, utilizó a la mortalidad como criterio final primario de

evaluación al comparar las estrategias de MRS y de CFC en el contexto de FA. Con una inclusión de 4 000 pacientes, no pudieron determinarse diferencias entre estos 2 enfoques, aunque se observó una tendencia hacia una tasa de mortalidad más elevada en los pacientes del grupo en el que se aplicó la estrategia de MRS. Es importante destacar que los participantes de este ensayo presentaron un riesgo elevado de ACV según su edad y sus enfermedades subyacentes, y que la investigación comparó estrategias terapéuticas en pacientes de alto riesgo con FA actual o anterior. El 52% de los casos incluidos presentaron FA paroxística o habían sido sometidos a cardioversión con anterioridad. Aunque muchos de estos participantes revirtieron en forma transitoria o permanente a ritmo sinusal, es entendible que el fracaso en demostrar beneficios de una u otra estrategia terapéutica estuvo relacionada con una dilución de números al tener pacientes con ritmo sinusal en el grupo CFC y participantes en el grupo MRS que no pudieron mantener el ritmo sinusal. A pesar de estas limitaciones potenciales, AFFIRM fue un ensayo grande, y el abordaje del MRS no mostró ventajas respecto del criterio final primario, o de los secundarios como la calidad de vida, la presencia de ACV o el agravamiento de la clase funcional.

Ensayo

RACE

El *Rate Control versus Electrical Cardioversion (RATE)*, aunque más pequeño que AFFIRM (n = 522), fue diferente porque sólo permitió la inclusión de pacientes con FA persistente. La estrategia para el MRS consistió en cardioversiones (repetidas según fuese necesario) y drogas antiarrítmicas, mientras que el CFC fue casi exclusivamente farmacológico. El criterio de valoración primario lo conformó la combinación de fallecimiento por causa cardiovascular, tromboembolismo, sangrado, colocación de marcapasos, insuficiencia cardíaca o efectos colaterales graves asociados con los agentes antiarrítmicos. Este criterio de valoración no fue diferente entre los 2 grupos luego de un seguimiento promedio de 2.3 años. Sólo 26 pacientes en el grupo asignado a CFC presentaron ritmo sinusal al final del ensayo, 13 de los cuales habían recibido cardioversiones previas debido a la presencia de síntomas intolerables. El análisis de la calidad de vida no mostró diferencias entre las 2 estrategias terapéuticas.

¿Por qué aparecen síntomas en los pacientes con FA?

Los síntomas que aparecen en un paciente con FA de reciente comienzo no deberían atribuirse sólo a la falta de contribución de la aurícula al llenado ventricular, debido a que pueden existir otros factores predominantes: el más claro es la rápida respuesta ventricular asociada con la falta de tratamiento para la arritmia. En ausencia de agentes que provocan el bloqueo auriculoventricular, a medida que la frecuencia aumenta, se acorta el tiempo que el ventrículo permanece en diástole. Dado que la disfunción ventricular es una característica de muchas enfermedades asociadas con la FA, una frecuencia ventricular elevada puede agravar o desencadenar insuficiencia cardíaca. Es por ello que el control de la frecuencia ventricular debería desempeñar un papel central en el tratamiento de la FA, dado que puede mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca al incrementar el período diastólico, evitaría síntomas como la taquicardia y las palpitaciones y puede disminuir la posibilidad de disfunción sistólica relacionada con la taquicardia.

Control del ritmo sinusal en la fibrilación auricular: estrategia difícil para lograr de manera firme y consistente

Una de las razones por las cuales el CFC es una de las estrategias preferidas para el tratamiento de la FA es que el MRS no es un objetivo fácil de conseguir. ¿A qué podría deberse? Las alteraciones responsables del mantenimiento de la FA son complejas y representan una combinación de la enfermedad primaria responsable de la arritmia y de cambios celulares, subcelulares y moleculares que aparecen por la misma FA. Aunque la enfermedad subyacente precipita y perpetúa la arritmia, los cambios secundarios pueden progresar con el tiempo y provocar la posibilidad de perpetuación de esta última. El solo hecho de restaurar el ritmo sinusal no afecta la enfermedad desencadenante de la FA, por lo cual no es sorprendente que esta arritmia tenga una tasa de recurrencias elevada, a menos que se administren fármacos antiarrítmicos. Sin embargo, el empleo de esta clase de drogas es un arma de doble filo, dado que ninguna se encuentra exenta de efectos colaterales o tiene una eficacia del 100%. Es por esto que, antes de que se indique un agente potencialmente dañino para restaurar y mantener el ritmo sinusal, se deben realizar todos los esfuerzos para asegurarse de que la frecuencia cardíaca ha sido controlada en forma adecuada, porque esto puede provocar una mejoría en los síntomas y evitar el empleo de un agente antiarrítmico.

¿Cuál es la frecuencia cardíaca óptima en la fibrilación auricular?

Lamentablemente, no existe una definición uniforme de CFC en la FA, aunque se acepta que el control de la frecuencia cardíaca debe existir en el reposo y durante las actividades cotidianas. El ensayo AFFIRM fue el primer trabajo que intentó definir e instituir criterios para el control de la respuesta ventricular asociado con esta arritmia. De esta manera, se definió al control adecuado como aquel en el que se observa una frecuencia cardíaca controlada en el reposo, y a la ausencia de una excesiva elevación con la realización de ejercicios livianos o actividades diarias. De forma específica, se requirió que los pacientes presentasen una respuesta ventricular < 80 latidos por minuto durante el reposo o una frecuencia cardíaca máxima < 110 latidos por minuto durante una caminata de 6 minutos sobre una superficie plana, o un promedio < 100 latidos durante el monitoreo ambulatorio. Con estos criterios, la tasa total de éxito para el CFC varió desde 38% con el empleo de bloqueantes cálcicos solos hasta 76% en los que recibieron combinaciones de beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos y digoxina.

Drogas antiarrítmicas: armamento con una plétora de efectos colaterales

En la actualidad, los agentes antiarrítmicos disponibles se asocian con efectos adversos significativos. Aquellas drogas que prolongan la repolarización (fundamentalmente los agentes de clase 3 –sotalol y dofetilida– y los de clase 1 –quinidina, procainamida y disopiramida–) se relacionan con riesgo de *torsade de pointes*, arritmia que puede ser mortal. En el contexto de un infarto de miocardio previo, se ha vinculado a la flecainida (agente de la clase 1C) con un aumento en el riesgo de muerte súbita. La propafenona presenta propiedades electrofisiológicas similares a la flecainida y es probable que posea esta misma vinculación. Es por ello que se considera que ambas drogas se encuentran contraindicadas en pacientes con FA y cardiopatía isquémica. La utilización de agentes de la clase 1C también convertiría una FA en un aleteo auricular con una conducción auriculoventricular de 1:1. Esta última arritmia con frecuencia se asocia con un marcado ensanchamiento del complejo QRS, lo que puede provocar disinergia ventricular y colapso cardiovascular. Para disminuir este efecto se aconseja asociar los agentes de clase 1C junto con drogas que bloquean el nódulo auriculoventricular, lo que incrementa la cantidad de fármacos que consumen los pacientes.

La amiodarona también prolonga el intervalo QT pero tendría un riesgo muy bajo de aparición de *torsade de pointes*. Lamentablemente, presenta numerosos efectos adversos, como fibrosis pulmonar e hipotiroidismo, que en diversos trabajos han provocado tasas de interrupción entre 18% y 23%.

Quizá el efecto colateral más problemático, frecuente y potencialmente peligroso sea su interacción con warfarina, dado que disminuye los requerimientos de esta última, pero debido a la farmacocinética compleja de la amiodarona, el rango internacional normatizado (RIN, utilizado para la evaluación de los niveles de anticoagulación) puede elevarse en forma repentina luego de haberse mantenido con valores estables durante semanas.

Seguridad de los agentes cronotrópicos negativos en comparación con las drogas antiarrítmicas

A diferencia de los efectos colaterales frecuentes de las drogas antiarrítmicas, las 3 clases principales de agentes cronotrópicos negativos (digoxina, beta bloqueantes y bloqueantes cálcicos no dihidropiridinas como verapamilo y diltiazem) presentan un buen perfil de seguridad. La digoxina tiene un efecto cronotrópico negativo sinérgico cuando se administra con agentes de las otras clases; cuando se la emplea en dosis apropiadas ha probado ser un adyuvante seguro y útil para el control de la frecuencia ventricular. Los beta bloqueantes y los bloqueantes cálcicos también son drogas seguras: los primeros presentan un efecto cardioprotector bien establecido y en casos seleccionados de FA con disfunción ventricular izquierda pueden asociarse con mejorías en la fracción de eyección.

¿Por qué la anticoagulación no puede interrumpirse en un paciente con antecedentes de FA persistente o paroxística una vez que se ha reestablecido el ritmo sinusal?

Los ensayos que compararon el MRS con el CFC permitieron la interrupción del tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes asignados al primero de los grupos, una vez que se había conseguido el ritmo sinusal; en cada uno de los trabajos, en los grupos asignados a la estrategia de MRS la tasa de ACV/tromboembolismo fue la misma o ligeramente mayor, con diferencias más significativas cuando los datos de estos ensayos se agruparon. Esta demostración de que el control del ritmo se asocia con un riesgo continuo de tromboembolismo destaca la necesidad de continuar la administración de warfarina por un período más prolongado de lo que se creía previamente luego del (aparente) éxito de la cardioversión. El riesgo de ACV en los pacientes con antecedentes

de FA que con posterioridad presentan ritmo sinusal estaría relacionado con los episodios recurrentes de FA paroxística. El paciente puede encontrarse asintomático durante estos episodios, pero la arritmia mantiene la posibilidad de formación de trombos. En consecuencia, los ensayos clínicos señalan la necesidad de administrar anticoagulantes de manera continua en los pacientes que presentan riesgo de ACV. Debido a que la FA paroxística es un factor de riesgo importante para el ACV de origen embólico, al igual que la FA persistente o permanente, la anticoagulación con warfarina debería mantenerse en forma indefinida aun cuando se utilicen drogas antiarrítmicas, tanto debido a la posibilidad de episodios arrítmicos recurrentes y asintomáticos como a la eficacia reducida y a largo plazo de la mayoría de los fármacos antiarrítmicos para el MRS.

¿Existen grupos selectos de pacientes en los cuales el MRS produce mejores resultados que el CFC?

En un estudio retrospectivo realizado en 1 009 pacientes entre 1995 y 2001, el control del ritmo fracasó en mejorar la supervivencia en un grupo de pacientes con alta prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva grave, a pesar de las limitaciones propias de un trabajo con este tipo de diseño.

Calidad de vida y rentabilidad

En el estudio piloto *Pharmacological Interventions in Atrial Fibrillation* se utilizó la encuesta *Medical Outcomes Short-Form*, conocida como SF-36, para la evaluación de la calidad de vida.

En este trabajo se observaron mejorías con las 2 estrategias terapéuticas comparadas (MRS contra CFC), sin diferencias entre ambas. Los investigadores del ensayo RACE emplearon la misma encuesta y obtuvieron resultados muy similares.

En ausencia de un beneficio probado para la estrategia del MRS, resulta interesante realizar una comparación de la rentabilidad de ambos abordajes terapéuticos. Un análisis detallado acerca de esta cuestión en el ensayo RACE mostró una ventaja de la frecuencia sobre el ritmo; la estrategia del CFC fue más económica y el costo ahorrado por cada criterio de valoración evitado se calculó en cerca de 25 000 euros. En el ensayo AFFIRM, el grupo asignado al CFC utilizó menos recursos, como días de internación, cardioversiones y visitas a las salas de emergencia.

Mediante el empleo de un análisis de sensibilidad, el dinero ahorrado por cada paciente que recibió tratamiento destinado al CFC varió desde 2 189 a 5 481 dólares. Como resultado, si bien no se hallaron diferencias en relación con la calidad de vida entre los 2 abordajes, el CFC es menos costoso para el tratamiento de la FA.

¿La ablación de la FA mediante catéter podría aportar un mejor resultado que la terapia antiarrítmica?

La ablación por catéter de la FA, mejor denominada aislamiento de las venas pulmonares basado en catéteres, es un procedimiento que se emplea cada vez con mayor frecuencia en pacientes con arritmia sintomática. Se ha sugerido que esta técnica tiene una alta tasa de efectividad cuando la realizan profesionales experimentados, que la eficacia a largo plazo no es perfecta y que en una minoría de los pacientes pueden aparecer efectos colaterales graves. Sin embargo, es probable que la eficacia sea menor y que sus efectos adversos sean más frecuentes en centros que no cuenten con profesionales con amplia experiencia en el tema.

¿La ablación por radiofrecuencia suprime la FA paroxística asintomática?

La FA paroxística es frecuente entre pacientes con FA previa persistente o con episodios anteriores de FA paroxística aun cuando las drogas antiarrítmicas hayan logrado mantener el ritmo sinusal. Por este motivo, en la actualidad se recomienda la anticoagulación prolongada con warfarina en la mayoría de los pacientes que han presentado 1 o más episodios de FA y que presentan riesgo elevado de tromboembolismo debido a su edad o la presencia de enfermedades subyacentes. Hasta la fecha no se han realizado estudios que evalúen la seguridad de la suspensión de la terapéutica con warfarina luego de ablación (supuestamente exitosa) por catéter de la FA. El autor considera que es probable que estos pacientes requieran anticoagulación continua a pesar del beneficio clínico obtenido en términos de mejoría en los síntomas.

Ablación y marcapasos: ¿procedimiento óptimo para el control de la frecuencia en la FA?

Algunos datos publicados recientemente sobre un ensayo realizado en pacientes con desfibriladores implantables indicaron que el marcapaseo permanente del ventrículo derecho está, con mayores probabilidades, relacionado con la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva cuando los pacientes presentan ritmo sinusal. Un metaanálisis, que incluyó 21 estudios con 1 181 pacientes,

acerca de la ablación del nódulo auriculoventricular e inserción de marcapasos en casos de taquiarritmias auriculares (97% de las cuales eran FA) demostró mejorías en la calidad de vida, la duración de la realización de ejercicios, la fracción de eyección y la clase según la *New York Heart Association*, y disminuyó el número de consultas a los centros de salud.

Conclusiones

El análisis minucioso de los datos publicados hasta la fecha no apoya la estrategia de MRS como terapéutica de rutina para la mayoría de los pacientes con FA. De manera sistemática, los ensayos clínicos más grandes han mostrado que el CFC es igual (o más efectivo) que el MRS en términos de supervivencia, calidad de vida y otros criterios de valoración. Las drogas antiarrítmicas actuales presentan una eficacia relativamente baja para el mantenimiento del ritmo y, además, se asocian con efectos colaterales graves, lo que se diferencia de los fármacos que pueden controlar la frecuencia cardíaca (y en el caso de los beta bloqueantes, agregan un efecto cardioprotector adicional). El aislamiento de las venas pulmonares mediante catéter es bastante efectivo cuando lo realizan manos experimentadas, pero no ha probado la reducción del riesgo de tromboembolismo y su efectividad a largo plazo por el momento es incierta, en particular cuando se consideran los episodios de arritmia asintomática. El método de "ablación y marcapasos" está bien establecido para el control de la frecuencia ventricular en pacientes con refractariedad al tratamiento farmacológico y es relativamente sencillo y muy seguro. Por ello, concluye el autor, el médico que se enfrenta ante esta clase de arritmias debe considerar, en primer lugar, el control de la frecuencia ventricular para cumplir con los preceptos de todos los facultativos: "primero, no hacer daño".

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en términos de las estrategias terapéuticas para la fibrilación auricular?

- A. Las drogas antiarrítmicas del grupo 1C tienen una eficacia cercana al 100% para el reestablecimiento y mantenimiento del ritmo sinusal.*
- B. La estrategia del mantenimiento del ritmo sinusal es más rentable que la del control de la frecuencia ventricular.*
- C. En forma sistemática, los ensayos clínicos más grandes han mostrado que el control de la frecuencia cardíaca es igual o más efectivo que el mantenimiento del ritmo sinusal.*
- D. Se aconseja suspender la anticoagulación una vez que el paciente con fibrilación auricular ha permanecido al menos 90 días con ritmo sinusal.*

Respuesta Correcta

● EL SISTEMA DE ATENCION PREHOSPITALARIA EN PACIENTES CON INFARTO

Vila Nova de Gaia, Portugal

La prevalencia de insuficiencia cardíaca al cabo de 1 año fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio que utilizó el sistema de emergencia prehospitalaria.

Revista Portuguesa de Cardiología 24(6):863-872, Jun 2005

Autores:

Bettencourt N, Mateus P, Dias C y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal

Título original:

[Impacto da Emergência Pré-Hospitalar no Tratamento e Prognóstico do Enfarte Agudo do Miocárdio]

Título en castellano:

Impacto del Sistema de Emergencia Prehospitalaria en el Tratamiento y Pronóstico del Infarto Agudo de Miocardio

Introducción

En décadas recientes se desarrollaron en Portugal los planes de emergencia prehospitalaria (EPH) con el objetivo de mejorar la calidad y la eficiencia de la atención médica en situaciones de emergencia.

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales causas de muerte en este país y se encuentra entre las emergencias médicas que más se beneficiarían de un sistema eficiente de atención prehospitalaria. Estudios recientes han demostrado que la reducción de la mortalidad en pacientes con IAM está estrechamente relacionada con la efectividad de dichos sistemas en reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas, el diagnóstico y el comienzo del tratamiento.

El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la importancia de la atención en la emergencia prehospitalaria en el tratamiento y el pronóstico de pacientes internados en el hospital con IAM.

Material y métodos

Se estudiaron en forma prospectiva 381 pacientes internados con diagnóstico de IAM. Se asignó a los participantes a 2 grupos, según hubieran empleado el sistema de EPH o concurrido al departamento de emergencias (DE) por cualquier otra vía (grupo control).

Se comparó a los grupos en términos de características clínicas y demográficas, electrocardiograma (ECG) de ingreso y tiempo de los síntomas hasta arribar al DE y hasta el primer ECG. En pacientes con supradesnivel del segmento ST (de acuerdo con los criterios clásicos) o nuevo (o si no se conocía su existencia) bloqueo de la rama izquierda (BRI) se comparó el tiempo desde el ingreso a la punción/balón, la clase de Killip durante la internación, morbilidad y mortalidad intrahospitalaria, fracción de eyección (FE) al alta, morbilidad y mortalidad en el primer año y FE luego del primer año.

De acuerdo con el ECG de ingreso se dividió a los pacientes en 2 grupos: 1) con elevación del segmento ST o nuevo BRI y 2) sin elevación ni BRI. Los sujetos con el resto de las alteraciones del segmento ST y de la onda T ingresaron al segundo grupo.

Se definió el tiempo desde el ingreso a la punción/balón como el tiempo desde el ingreso al DE hasta el comienzo del tratamiento de reperfusión (inyección de trombolíticos o primera insuflación del balón para angioplastia primaria) en sujetos del grupo 1. En éstos se registró la FE al alta y al año con ecocardiograma. El seguimiento fue de al menos 1 año.

Resultados

De los 381 pacientes admitidos ingresaron por el sistema de EPH el 13.4%, con un promedio de edad de 66 años; el 57% eran hombres. El resto (86.6%) ingresó por otras vías, tenía un promedio de edad de 63 años y, de ellos, el 70% eran hombres. No hubo diferencias entre los grupos en las características y los factores de riesgo coronarios. Los factores de riesgo más

prevalentes fueron la hipertensión y la dislipidemia.

El 55% de los pacientes que ingresaron con el sistema de EPH pertenecieron al grupo 1, mientras que de los que utilizaron otras vías sólo el 41% formó parte del grupo 1.

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta arribar al DE y hasta el primer ECG fue más corto en el grupo de EPH (138 minutos vs. 292 minutos). El tiempo desde el comienzo del dolor hasta el ECG fue de 14 minutos contra 36 minutos, respectivamente.

De los 162 pacientes que pertenecían al grupo 1, a 20 se les infundió trombolíticos y en 142 se realizó angioplastia. El tiempo desde el ingreso a la punción fue más corto en el grupo que llegó por el sistema de EPH, pero no en forma significativa.

No se observaron diferencias en la clase de Killip entre los grupos durante el seguimiento.

Tampoco hubo diferencias significativas respecto de la mortalidad intrahospitalaria ni en la morbilidad y mortalidad durante el primer año.

La prevalencia de insuficiencia cardíaca, definida por una FE menor del 45%, fue más baja en el grupo de EPH, no significativa al alta pero sí al año.

Discusión

Según los autores, como era de esperar, la utilización del sistema de EPH redujo el tiempo entre el inicio de los síntomas y la admisión en el DE así como también acortó los tiempos dentro del hospital, fundamentalmente entre la admisión y el primer ECG. Al igual que lo observado en otros estudios, los pacientes con IAM que utilizaron el sistema de EPH eran mayores y la prevalencia de hombres fue menos importante que en el grupo control. Además, la mayoría de los pacientes ingresados por la vía de EPH pertenecieron al grupo 1. Esas diferencias se pueden explicar por el modelo no aleatorio de los grupos, la naturaleza de los síntomas y las características individuales de los pacientes, que tendieron a la selección de los "más sintomáticos" y en "mayor riesgo" para el grupo de EPH. Esta autoselección podría explicar, al menos en parte, la menor demora entre el inicio de los síntomas y la admisión al DE en este grupo, dado que estos pacientes esperarían menos tiempo antes de solicitar ayuda.

Esta reducción significativa en el tiempo desde el inicio de los síntomas y la admisión al DE con la activación del sistema de EPH también fue observada en estudios provenientes de países europeos. La menor demora dentro del hospital entre el ingreso, el primer ECG y el comienzo del tratamiento de reperfusión en pacientes del grupo 1, si bien no alcanzó diferencias significativas, concuerda con lo publicado en la bibliografía. Esto se debe al rápido *triage* en estado de emergencia y a la confirmación o sospecha del diagnóstico realizada en la etapa prehospitalaria, lo que significa que el tratamiento puede comenzar más rápidamente luego de la admisión al DE.

En contraposición con lo observado por otros autores, en este estudio las diferencias encontradas en la velocidad de intervención luego del comienzo de los síntomas no fueron suficientes para influir la evolución intrahospitalaria o la mortalidad. Sin embargo, en los pacientes a los que se les realizó un ecocardiograma al año, la prevalencia de insuficiencia cardíaca fue más baja en el grupo EPH.

Limitaciones del estudio

Debido a que este estudio no fue aleatorizado, hubo un sesgo como resultado de que los grupos fueron autoseleccionados, de acuerdo con la utilización del sistema de EPH. Esto puede explicar las diferencias en las características demográficas y en la presentación inicial, y pudo tener una influencia importante en los resultados obtenidos.

Aunque el estudio fue prospectivo, no se les realizaron a todos los pacientes las mismas pruebas diagnósticas o estratificación de riesgo, fundamentalmente la FE, lo que pudo producir sesgo en la selección y afectar los resultados. Además, no fue posible obtener el momento exacto de inicio de los síntomas, ECG inicial y comienzo de la reperfusión en todos los pacientes, por lo que algunos tuvieron que ser excluidos en el subanálisis de esos tiempos.

El pequeño tamaño de la muestra hizo imposible obtener diferencias estadísticamente significativas en algunas de las variables estudiadas.

Por último, se excluyeron los pacientes ingresados por el sistema de EPH con diagnóstico de IAM que no fue confirmado posteriormente, como los que murieron antes del ingreso o antes que el diagnóstico fuera confirmado. Estos factores deberían tenerse en consideración al analizar los resultados del estudio, lo que dificulta la evaluación del efecto general del sistema de EPH en los síndromes coronarios agudos.

Conclusiones

De acuerdo con los autores, los individuos admitidos al DE vía EPH fueron mayores y tuvieron con

mayor frecuencia elevación del segmento ST o BRI en comparación con otros pacientes con IAM. El sistema de EPH tuvo un impacto significativo en reducir el tiempo entre el inicio de los síntomas y la admisión en el DE, y entre ésta y el primer ECG.

En pacientes con elevación del segmento ST o BRI, el sistema de EPH también redujo significativamente el tiempo entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento de reperfusión. No hubo diferencias significativas en este grupo respecto de la evolución clínica, mortalidad intrahospitalaria o morbilidad y mortalidad durante el primer año, pero el beneficio de la menor demora en la admisión al DE y en el comienzo de la reperfusión en pacientes con elevación del segmento ST disminuiría la prevalencia de insuficiencia cardíaca luego de un año.

Autoevaluación de Lectura

La utilización del sistema de emergencias prehospitalario (EPH):

- A. Reduce el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso al departamento de emergencia (DE).
- B. Reduce el tiempo hasta el primer electrocardiograma (ECG).
- C. Reduce el tiempo hasta el inicio del tratamiento de reperfusión.
- D. Todas las opciones son correctas.

Respuesta Correcta

● LAS ESTATINAS PODRIAN INCREMENTAR LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA DIASTOLICA

Winston-Salem, EE.UU.

Hasta la fecha ningún tratamiento demostró aumento de la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, pero existen razones que sugieren los beneficios de las estatinas.

Circulation 112(3):357-363, Jul 2005

Autores:

Fukuta H, Sane DC, Brucks S y Little WC

Institución/es participante/s en la investigación:

Cardiology Section, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, EE.UU.

Título original:

[Statin Therapy May Be Associated with Lower Mortality in Patients with Diastolic Heart Failure: A Preliminary Report]

Título en castellano:

El Tratamiento con Estatinas Podría Asociarse con Menor Mortalidad en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Diastólica. Informe Preliminar

Introducción

Alrededor de 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) presentan fracción de eyección normal, se considera que presentan IC diastólica y su morbimortalidad es elevada. No obstante, para el tratamiento de estos pacientes sólo existen alternativas limitadas, que no mejoran su supervivencia.

Los beta bloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) incrementan la supervivencia en los pacientes con IC y disminución de la fracción de eyección y también beneficiarían a los sujetos con IC diastólica. Para estos pacientes también se propusieron

los bloqueantes de los canales de calcio.

Algunos estudios recientes señalan que el tratamiento con los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A (estatinas) de los pacientes con IC y disminución de la fracción de eyección se asocia con menor mortalidad en el largo plazo. No obstante, resta por dilucidar si estos resultados pueden aplicarse a los pacientes con IC diastólica.

Los autores analizaron la asociación del tratamiento con estatinas e IECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina, beta bloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio, en un grupo caracterizado en forma correcta de pacientes con IC diastólica.

Métodos

Pacientes. Entre noviembre de 2001 y agosto de 2002, los autores estudiaron a los pacientes evaluados por IC en el *Baptist Medical Center* de la *Wake Forest University*.

En total, fueron 137 pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor a 0.50. Los criterios de exclusión abarcaron presencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 0.50, valvulopatía con repercusión hemodinámica, reemplazo valvular, isquemia miocárdica activa, infarto de miocardio, cáncer e insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis. *Antecedentes.* En base a la evaluación cardiológica, se clasificó a los pacientes de acuerdo con su tratamiento farmacológico inicial. Todas las decisiones terapéuticas fueron tomadas por el médico tratante. Asimismo, se realizó un ecocardiograma mediante el cual se estableció el volumen del ventrículo izquierdo para el cálculo de la fracción de eyección. Al considerar el diámetro anular de la válvula mitral se calculó la velocidad anular sistólica máxima y la velocidad anular diastólica inicial máxima (E_M peak). De acuerdo con la velocidad máxima de flujo mitral de la diástole inicial (E peak) o tardía, y con el tiempo de desaceleración de la E wave, la función diastólica se clasificó como normal o alterada, en forma moderada o severa.

Seguimiento. En febrero de 2005 se verificó la evolución de acuerdo con los registros clínicos, los índices de mortalidad y el contacto telefónico directo para determinar la calidad de vida de los pacientes y sus internaciones por causa cardiovascular.

Análisis estadístico. Mediante diversas pruebas estadísticas se establecieron las diferencias cualitativas y cuantitativas iniciales entre los grupos.

Se compararon las diferencias en el perfil lipídico antes y después del tratamiento con estatinas. Además, se calcularon las curvas de supervivencia de los pacientes agrupados de acuerdo con la medicación recibida, se estableció el riesgo relativo de muerte y la asociación independiente entre el tratamiento y la mortalidad.

Resultados

Características clínicas iniciales

En su mayoría, los pacientes que recibieron estatinas fueron hombres, presentaron hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, mayores niveles de creatinina y menores valores del péptido natriurético tipo B (PNB).

Las estatinas se indicaron en los pacientes que mostraron las siguientes características: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) mayor a 100 mg/dl y enfermedad coronaria; LDLc mayor a 130 mg/dl y factores de riesgo múltiples; LDLc mayor a 160 mg/dl sin factores de riesgo o hasta 1; y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]) menor a 40 mg/dl con niveles de triglicéridos mayores a 150 mg/dl. En cuanto al tratamiento con estatinas, 68% recibió atorvastatina; 21%, simvastatina; 10%, pravastatina; y 1%, fluvastatina.

Los autores destacan que el tratamiento con estatinas disminuyó los niveles de colesterol total y LDLc en forma significativa. Después del tratamiento, estos valores en los pacientes que recibieron estatinas fueron similares a los de quienes no las recibieron; entre estos últimos, sólo 6 pacientes de 47 presentaron niveles iniciales de LDLc mayores a 130 mg/dl.

Análisis de la supervivencia

En total, se constató la evolución de 132 pacientes. En un período de seguimiento de 21 meses, se verificaron 20 fallecimientos y 43 internaciones por causa cardiovascular. El tratamiento con IECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina, con beta bloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio no manifestó efectos discernibles sobre la supervivencia. Por el contrario, los pacientes tratados con estatinas mostraron índices de supervivencia significativamente mayores a los de quienes no las recibieron.

Las variables de predicción de muerte por todas las causas abarcaron la edad, la clase funcional de IC de la *New York Heart Association* mayor a II, los niveles de hemoglobina sérica, de PNB, el patrón de flujo mitral pseudonormal o restrictivo, el *E peak* y el cociente entre *E peak* y $E_M peak$. Después del ajuste de variables múltiples, la asociación entre el tratamiento con estatinas y la disminución de la mortalidad continuó siendo significativa. Estos ajustes no modificaron la falta de efecto de los otros fármacos en evaluación.

El análisis de la propensión mostró 42 pares de pacientes equiparables por sus características clínicas y por el tratamiento farmacológico implementado (los que recibieron o no estatinas). En estos pacientes se constató que el tratamiento con estatinas aumentó la supervivencia en forma significativa; asimismo, tendió a mejorar la supervivencia sin internación por causa cardiovascular.

Discusión

Hallazgos

La IC con fracción de eyección normal (IC diastólica) es una entidad frecuente, asociada con un índice de mortalidad considerable. No obstante, ningún tratamiento ha demostrado incrementar la supervivencia. Los autores evaluaron los efectos del tratamiento con estatinas e IECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina, beta bloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio en 137 pacientes con IC diastólica. Ningún tratamiento, excepto el de las estatinas, produjo efectos significativos sobre la supervivencia. Estos resultados fueron independientes de los factores de riesgo y de las características clínicas iniciales.

En un grupo de pacientes equiparables, el tratamiento con estatinas se asoció con mayor supervivencia y con tendencia hacia el incremento de la supervivencia sin internación por causa cardiovascular. Por lo tanto, los resultados sugieren que en los pacientes con IC diastólica, el tratamiento con estatinas se asociaría con descenso de la mortalidad.

Comparación con estudios previos

Tres estudios observacionales comunicaron que el tratamiento con estatinas se asocia con descenso significativo en la mortalidad de los pacientes con IC y disminución de la fracción de eyección; el presente estudio demuestra que esos resultados serían extensivos a los pacientes con IC diastólica.

El tratamiento con estatinas produjo una reducción clara de la mortalidad. No obstante, la disminución de las internaciones por causa cardiovascular no fue tan ostensible, aunque se comprobó una tendencia positiva considerable. Esto podría deberse a ciertas limitaciones del estudio o al hecho de que los pacientes en tratamiento con estatinas fueron más propensos a sufrir trastornos como enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión, que con frecuencia requieren internación.

Mecanismos posibles

En general, los pacientes con IC diastólica son ancianos y presentan enfermedad coronaria. En este estudio, el aumento en la supervivencia sería resultado de los efectos favorables de las estatinas sobre esta entidad. Asimismo, las estatinas serían beneficiosas en presencia de trastornos como la diabetes y la insuficiencia renal, prevalentes entre los pacientes de estudio.

Al finalizar el tratamiento con estatinas, tanto los pacientes que las recibieron como aquellos a quienes no se les indicó, mostraron niveles casi idénticos de colesterol total y LDLc. Por lo tanto, es probable que los efectos de las estatinas sobre la IC diastólica se relacionen con un mecanismo diferente al de la reducción de los niveles de LDLc.

Las estatinas presentan numerosos beneficios potenciales, además de la disminución de la lipidez, que actuarían en forma más directa sobre la IC diastólica. Por ejemplo, tendrían efectos favorables sobre la hipertrofia y la fibrosis del ventrículo izquierdo, potenciales contribuyentes a la IC diastólica. Asimismo, en tanto las estatinas presentan una acción antihipertensiva leve, contribuirían a reducir la masa del ventrículo izquierdo y mejorar la función diastólica. Es posible que incrementen la distensibilidad arterial, por sus efectos beneficiosos sobre la función endotelial y sobre la aterosclerosis aórtica. Además, disminuirían la poscarga del ventrículo izquierdo, con aumento del flujo coronario y mejor función diastólica. Asimismo, las estatinas tendrían efectos beneficiosos sobre el remodelado del ventrículo izquierdo. Por último, también contribuirían sus acciones antiinflamatorias y antioxidantes.

Limitaciones del estudio

La limitación más importante de este estudio señala que las estatinas no se indicaron en forma aleatoria. A pesar de los ajustes de las diferencias iniciales entre los pacientes, los beneficios del

tratamiento con estatinas reflejarían otros factores individuales relacionados con la supervivencia. Otra limitación que señalan los autores es el número de los pacientes: sólo 137. Por último, no en todos los casos se contó con el perfil lipídico inicial y durante el seguimiento de los participantes.

Repercusiones clínicas

Este estudio sugirió que las estatinas serían una nueva opción terapéutica para incrementar la supervivencia en los pacientes con IC diastólica. En la actualidad, esta alternativa terapéutica se analiza en múltiples estudios aleatorizados. No obstante, esos ensayos se han diseñado para evaluar los efectos de las estatinas sobre los pacientes con IC y reducción de la fracción de eyección. Por su parte, los autores enfatizan la necesidad de realizar estudios aleatorizados para evaluar los efectos de las estatinas sobre la IC diastólica.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el porcentaje de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal?

- A. 0%.
- B. 40%.
- C. 70%.
- D. 100%.

Respuesta Correcta

OBSTRUCCION DEL VENTRICULO DERECHO SECUNDARIA A METASTASIS DE HEPATOCARCINOMA

Tlalpan, México

Se describe el caso de un paciente del sexo masculino de 69 años con antecedentes de hepatocarcinoma tratado, que desarrolla hipertensión ventricular derecha por obstrucción metastásica única del ventrículo derecho.

Archivos de Cardiología de México 75(2):170-177, Abr 2005

Autores:

Santos Martínez LE, Martínez Reding J, Kuri Alfaro J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Tlalpan, México

Título original:

[Hipertensión Ventricular Derecha Severa Secundaria a Obstrucción Metastásica por Hepatocarcinoma]

Título en castellano:

Hipertensión Ventricular Derecha Grave Secundaria a Obstrucción Metastásica por Hepatocarcinoma

La hipertensión ventricular derecha (HVD) es una alteración que se puede encontrar con frecuencia como repercusión de la hipertensión arterial pulmonar de diversas etiologías. La obstrucción mecánica del tracto de salida del ventrículo derecho de origen neoplásico es una entidad poco común.

Los tumores cardíacos primarios malignos representan el 25% de todas las neoplasias del corazón. Sin embargo, las formas secundarias (metástasis) son más frecuentes, en una relación de 1 a 4, y se presentan en menos del 20% en autopsias de pacientes con carcinomas. Hasta agosto de 2004 se han descrito 23 casos sobre la presentación metastásica con ocupación del ventrículo derecho

proveniente de neoplasias primarias de otros órganos, de los cuales 7 han sido metástasis de hepatocarcinomas. En este trabajo, los autores presentan 1 caso más, el octavo asociado con este tumor hepático.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 69 años, campesino y analfabeto, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de 25 años de evolución tratada con hipoglucemiantes orales. Consumo de 3 cigarrillos diarios durante los últimos 50 años y 2 cirugías previas (apendicectomía y colecistectomía) hace 20 años.

Tres años y medio antes del ingreso a la institución que informa sobre este caso fue operado en otro centro asistencial por presentar una masa dura y pulsátil en el hipocondrio derecho asociada con astenia, adinamia y pérdida de peso de 3 meses de evolución; el informe anatomopatológico reveló la presencia de hepatocarcinoma con patrón trabecular sólido y metástasis en el epiplón, con hiperplasia linforreticular en 6 ganglios linfáticos epiploicos, sin evidencia macroscópica o microscópica de cirrosis. Se le realizó la resección lateral del lóbulo izquierdo que incluyó la totalidad del tumor y a este tratamiento quirúrgico se asoció la administración intraarterial de 5 dosis de adriamicina y de 30 mg de atilblastina. El paciente se mantuvo en la clasificación funcional de Karnofsky de 90, sin hallazgos de metástasis durante 3 años de seguimiento. Los marcadores tumorales realizados (alfa-fetoproteína y antígeno carcinoembrionario) fueron normales. En la tomografía computarizada de abdomen no se observaron metástasis ni neoformaciones hepáticas. El paciente permaneció asintomático hasta 4 a 5 meses previos a su ingreso, cuando comenzó a referir disnea progresiva, edema ascendente de miembros inferiores, pérdida del apetito y de peso (aproximadamente, 7 kg), lo que motivó la realización de una nueva tomografía en donde se apreció el crecimiento de una masa intraventricular derecha, sin poder distinguir entre trombosis antigua, neoplasia primaria o metástasis del tumor reseñado.

Examen físico

Altura: 1.53 m; peso: 53 kg; tensión arterial: 110/70 mm Hg; frecuencia cardíaca: 78 latidos por minuto; frecuencia respiratoria: 22 por minuto; afebril, asténico, delgado, ingurgitación yugular grado III a 45° de inclinación, ausencia de adenomegalias, ruidos cardíacos rítmicos, primer ruido cardíaco de intensidad apagada y segundo ruido normal, soplo de insuficiencia tricuspídea II/IV, que se incrementó con la maniobra de Rivero-Carballo y, en focos de la base, soplo sistólico de tipo expulsivo de intensidad I/IV. No se apreciaron masas abdominales palpables ni síndromes pleuropulmonares. Pulsos periféricos débiles y con llenado distal adecuado.

Parámetros de laboratorio

Leucocitos: 6.7×10^3 /ul; eritrocitos: 6.23×10^6 /ul; hemoglobina: 18.3 g/dl; hematocrito: 56.4%; volumen corpuscular medio: 90.5 fl; hemoglobina corpuscular media: 29.6 pg; concentración media de hemoglobina corpuscular: 32.7 g/dl; plaquetas: 214 000/ μ l; glucemia: 147 mg/dl; uremia: 26 mg/dl; creatinina plasmática: 1.08 mg/dl; natremia: 138 mEq/l; potasemia: 4.7 mEq/l; calcemia: 9.6 mg/dl; fosfatemia: 3.7 mg/ml; fosfatasa alcalina: 159 U/l; enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa y transaminasa glutámica-purívica: 25 y 24 U/l, respectivamente; deshidrogenasa láctica: 103 U/l; tiempo de protrombina: 16/14 segundos; tiempo parcial de tromboplastina: 66/34 segundos; albuminemia: 3.7 g/ml; globulinas: 3 g/ml; creatinfosfoquinasa sérica: 46 U/l; antígeno de superficie para el virus de la hepatitis B: negativo por técnica de ELISA; alfa-fetoproteína: 8.30 ng/ml (normal hasta 8.5); antígeno carcinoembrionario: 4.9 ng/ml (normal hasta 10).

Otros estudios realizados

Electrocardiograma con ritmo sinusal, frecuencia cardíaca de 71 latidos por minuto; dilatación y sobrecarga del ventrículo derecho y bloqueo de grado intermedio de la rama derecha del haz de His. Radiografía de tórax sin signos de infiltrados pulmonares, con aparente disminución (discreta) de la vasculatura pulmonar. Índice cardiotorácico: 0.54. Examen funcional respiratorio con parámetros normales. Gasometría arterial realizada con fracción inspirada de oxígeno del 21%: pH 7.46; presión parcial de oxígeno de 72 mm Hg; presión parcial de dióxido de carbono de 30 mm Hg.

Gammagrafía pulmonar (centellograma) de ventilación/perfusión: negativo para tromboembolismo de pulmón. Centellograma óseo sin señales de patología metastásica. Gammagrafía hepatoesplénica con ^{99m}Tc -sulfuro coloidal de características normales y con ausencia funcional del lóbulo hepático izquierdo.

Estudio de perfusión miocárdica con MIBI tecnecio 99: ventrículo izquierdo pequeño, con gran dilatación del ventrículo derecho en reposo que se incrementó con el esfuerzo al provocar la compresión ventricular izquierda y con desplazamiento del septum interventricular hacia la izquierda. No se observaron áreas sugestivas de isquemia. El ecocardiograma transtorácico demostró dilatación del ventrículo con masa que ocupó desde la parte media del ápice ventricular hasta el tracto de salida y la válvula pulmonar, con paredes del ventrículo de aspecto infiltrativo. Función sistólica ventricular izquierda conservada. Ecografía de compresión bidimensional de los miembros inferiores sin indicios de obstrucción. Tomografía toracoabdominal: imagen hipodensa de 7 cm de longitud y de 4.4 cm de diámetro en el ventrículo derecho sin extensión a la aurícula derecha, arteria pulmonar, vena cava o abdomen. En el disparo del medio de contraste sobre el ventrículo derecho se apreció una masa muy vascularizada de localización paraseptal, apical del infundíbulo, con protrusión sobre la válvula pulmonar durante la sístole, lo que produjo una obstrucción con gradiente de 42 mm Hg. En la coronariografía se observaron 2 lesiones en la arteria circunfleja del 40% y una del 20% en el tercio medio de la arteria coronaria derecha; se halló hipertensión ventricular grave con presión sistólica del ventrículo derecho de 71 mm Hg y con gradiente entre esta presión y la correspondiente a la arteria pulmonar de 42 mm Hg. Durante el cateterismo, se realizó biopsia de la lesión tumoral, en la cual se observaron células epiteliales malignas dispuestas en cordones o papilas y con luces vasculares. Las células presentaron citoplasma abundante, de origen epitelial, núcleos irregulares pleomórficos y nucléolos muy aparentes, características de carcinoma metastásico. Con posterioridad, el paciente evolucionó con mayor deterioro hemodinámico secundario al proceso metastásico y falleció a los 6 meses del diagnóstico.

Discusión

El carcinoma hepatocelular es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo, aunque su incidencia varía de acuerdo con la región geográfica y con la población estudiada. En México es un tumor poco común y representa sólo 1.4% de todos los cánceres informados. Su presentación es igual en ambos sexos y se asocia con cirrosis hepática y hepatopatías crónicas (infección por el virus de la hepatitis B y C).

En general, el hepatocarcinoma es un tumor vascular que se disemina a través del sistema venoso portal a los tejidos subyacentes. Mediante estudios realizados en necropsias se ha observado que los pulmones han sido el sitio principal de metástasis extrahepáticas, seguido por los ganglios linfáticos, los órganos intraperitoneales, el peritoneo, las glándulas suprarrenales, el hueso y el cerebro.

A pesar del corto seguimiento clínico que el paciente recibió, no se pudo definir a la masa intraventricular hasta que produjo sintomatología clínica indicativa de compromiso del ventrículo derecho, lo que obligó a iniciar la búsqueda de la causa, dado que en la actualidad pocos estudios aportan certeza diagnóstica del 100%. De los estudios invasivos efectuados, la coronariografía fue la que brindó información importante y adicional, al permitir delimitar la tumoración y su vascularización.

El pronóstico del hepatocarcinoma en el momento del diagnóstico depende del tamaño de la neoplasia. Si el tumor no es resecable, la supervivencia a los 5 años es nula, y si su tamaño es menor a 3 cm, el valor es del 50%.

De los 7 casos informados con metástasis en el ventrículo derecho secundaria a hepatocarcinoma, en 3 casos se realizó cirugía para la liberación de la obstrucción con buenos resultados, a un paciente se le realizó resección parcial de la obstrucción y falleció por insuficiencia hepática, a otro paciente se le efectuó quimioembolización transcoronaria exitosa y los 2 casos restantes fallecieron por la aparente repercusión funcional de la metástasis del tumor primario.

Según comentan los autores, la importancia de este caso clínico radica en que en este paciente apareció un carcinoma hepatocelular sin tener factores de riesgo conocidos, en la rareza de la metástasis aislada en el ventrículo derecho que, al provocar obstrucción, contribuyó a la HVD y en el pronóstico, que no sólo dependió de la estirpe histológica de la neoplasia primaria sino de la obstrucción mecánica.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes estudios aportó mayor información acerca de la masa intraventricular que presentó el paciente descrito en este caso?

- A. Radiografía de tórax.
- B. Electrocardiograma.
- C. Tomografía de tórax.
- D. Coronariografía.

Respuesta Correcta

● BENEFICIOS DE LA ADMINISTRACION DE AVASIMIBE SOBRE LA FUNCION VASCULAR

Londres, Reino Unido

La inhibición de la enzima acetyl transferasa del colesterol durante un período corto mejora la función endotelial de los vasos de resistencia en pacientes jóvenes con hipercolesterolemia.

Circulation 111(6):804-807, Feb 2005

Autores:

Kharbanda RK, Wallace S, Walton B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Vascular Physiology Unit, ICH and Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, Centre for Clinical Pharmacology, British Heart Foundation Laboratories, University College London, Londres, Reino Unido

Título original:

[Systemic Acyl-CoA: Cholesterol Acyltransferase Inhibition Reduces Inflammation and Improves Vascular Function in Hypercholesterolemia]

Título en castellano:

La Inhibición Sistémica de Acyl-CoA:Cholesterol Acetiltransferasa Reduce la Inflamación y Mejora la Función Vascular en la Hipercolesterolemia

Introducción

En la actualidad, la aterosclerosis se reconoce como una enfermedad inflamatoria. Los lípidos circulantes iniciarían o perpetuarían la inflamación vascular por diversas vías: pueden ser directamente tóxicos para el endotelio o provocar disfunción endotelial e iniciar la cascada de acontecimientos que llevan a la aterosclerosis mediante la activación de mecanismos inflamatorios. La mayoría de las terapéuticas han sido dirigidas hacia el colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) en la circulación, en donde se observaron mejorías clínicas notables con el empleo de inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (hidroximetilglutaril-coenzima A). Otro enfoque terapéutico potencial es la modificación de la captación y esterificación del colesterol por parte de los macrófagos presentes en las placas ateroscleróticas. La enzima acyl-CoA:colesterol acetiltransferasa (ACAT) cataliza la acetilación de las moléculas de colesterol, y en los hepatocitos y enterocitos regula la captación de dichas moléculas presentes en los alimentos ingeridos.

Es posible que los inhibidores de la ACAT mejoren también la función endotelial y modular de los componentes inflamatorios de la aterosclerosis, pero esto no ha sido estudiado en los seres humanos. Por este motivo, los autores decidieron probar la hipótesis de que el tratamiento de pacientes jóvenes e hipercolesterolémicos con el inhibidor de la ACAT –conocido como avasimibe– provocaría una mejoría en la función endotelial y una reducción en la inflamación.

Métodos

Se realizó un ensayo en un único centro, de diseño aleatorizado, a doble ciego y transversal en el cual se incluyeron hombres y mujeres con hipercolesterolemia (valor de LDLc inicial > 160 mg/dl o > 4.14 mmol/l). Los criterios de exclusión utilizados abarcaron edad menor de 18 años y mayor de 70, antecedentes de cualquier enfermedad cardíaca o cerebrovascular, hipertensión no controlada, hallazgos anormales en los análisis de laboratorio como deterioro de la función renal, elevación de las enzimas hepáticas y de la creatina fosfoquinasa; síndrome nefrótico y empleo de anticonceptivos, suplementos de L- arginina, drogas reguladoras del metabolismo de los lípidos, dipiridamol, sustratos o inhibidores del sistema citocromo P450 3A4, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o inhibidores de los receptores de esta misma enzima.

A los participantes se les pidió que suspendieran toda la medicación destinada a la reducción de los lípidos durante 8 semanas antes del ingreso al estudio 1, en el cual se efectuó examen físico, electrocardiograma, medición de las funciones hepática, renal y vascular, y determinación de lípidos plasmáticos y mediadores de la inflamación. Los pacientes elegidos fueron aleatorizados a recibir 4 dosis diarias de 750 mg de avasimibe o de placebo. A las 8 semanas de la asignación del tratamiento al azar, los pacientes fueron reestudiados y reasignados para recibir el tratamiento adicional por 8 semanas más. Al final de este período, se determinaron los mismos parámetros que al inicio del protocolo de estudio.

Se estableció el diámetro de la arteria braquial del brazo dominante mediante una ecografía vascular de alta resolución. La dilatación mediada por flujo (DMF) fue definida como el incremento porcentual máximo en el diámetro del vaso durante la hiperemia reactiva y la dilatación inducida por la aplicación sublingual de 25 μ g de nitroglicerina (NTG).

Para la determinación del flujo sanguíneo del antebrazo (FSA) se utilizó un pletismógrafo. Se midió la respuesta del FSA a la infusión de 4 drogas con propiedades vasodilatadoras: 20, 40 y 80 pmol/min de bradiquinina; 25, 50 y 100 nmol/min de acetilcolina; 4, 8 y 16 nmol/min de NTG; y 20, 40 y 80 nmol/min de verapamilo. Cada una de estas dosis se administró durante un período de 3 minutos. Si bien el orden de infusión fue variable, el verapamilo siempre se infundió en último lugar. Se expresaron las respuestas vasodilatadoras como el incremento porcentual en la relación del FSA (brazo infundido/brazo no infundido) relativo al flujo basal inmediatamente precedente. Se calculó que, para demostrar un incremento del 30% en la DMF con un poder estadístico del 80% con un valor para alfa del 5%, se necesitarían 20 participantes.

Resultados

De los 24 pacientes seleccionados en el inicio (17 hombres y 7 mujeres, con edades promedio de 43 y 42 años, respectivamente), a 22 (92%) se les asignó tratamiento. El estudio fue completado por 21 participantes (15 hombres y 6 mujeres) y no se informaron efectos adversos graves.

La velocidad del flujo sanguíneo inicial no varió durante el estudio. El pico de hiperemia reactiva y el área debajo de la curva para la misma en los 120 segundos luego de la liberación del manguito de insuflación fueron similares en todos los estudios.

Se halló una DMF pico más elevada luego de 8 semanas de inhibición de la ACAT, aunque la diferencia no fue significativa en el aspecto estadístico ($6.6 \pm 0.5\%$ contra $8.0 \pm 0.9\%$; $p = 0.09$). No se detectaron diferencias en la respuesta a la aplicación de NTG ($13.9 \pm 1.0\%$ contra $12.5 \pm 1.0\%$ luego del tratamiento, $p = 0.29$).

Se detectó un incremento en el FSA en respuesta a la administración de acetilcolina, bradiquinina, NTG y verapamilo. La respuesta a los 2 primeros agentes fue significativamente mayor luego de 8 semanas de inhibición de la enzima en comparación con el placebo ($p = 0.01$ y $p = 0.001$, respectivamente), mientras que la respuesta a NTG no varió entre los grupos ($p = 0.06$). Se determinó una respuesta significativamente mayor al verapamilo luego del tratamiento con el inhibidor de la ACAT que con el placebo ($p = 0.04$).

En relación con los parámetros de laboratorio analizados, se observó una reducción en los niveles de colesterol total entre las fases de tratamiento con placebo y con droga activa (de 326 ± 25 a 311 ± 22 mg/dl, $p = 0.04$), pero no se encontraron diferencias en las cifras plasmáticas de triglicéridos ni en las subfracciones de LDLc entre las fases del estudio con placebo o con el inhibidor de la ACAT.

El nivel del factor de necrosis tumoral alfa se redujo desde 4.0 ± 0.3 pg/ml durante la fase con placebo a 3.6 ± 0.2 pg/ml ($p = 0.02$) luego de la aplicación de avasimibe. Los valores de proteína C reactiva, fibrinógeno, selectina-E y de interleuquina-6 no fueron diferentes entre las fases activa y placebo.

Discusión

Los investigadores comentan que este es el primer estudio realizado en seres humanos que demuestra que la inhibición de la enzima ACAT, durante un período corto, mejora la función endotelial de los vasos de resistencia, reduce los valores circulantes del factor de necrosis tumoral alfa y se asocia con una pequeña reducción en las cifras de colesterol total en seres humanos con hipercolesterolemia. Estos datos aportan nueva información acerca del papel de esta enzima en la biología vascular de la aterosclerosis humana y sugieren que su inhibición sería una estrategia para mejorar la función endotelial y la inflamación en presencia de hipercolesterolemia.

En estudios realizados en animales, la inhibición de la ACAT reduce la aterosclerosis temprana y provoca la regresión de las placas ateromatosas establecidas. La bibliografía publicada ha investigado la eficacia y la seguridad a corto plazo del avasimibe en pacientes con hiperlipidemia combinada y en la hipercolesterolemia familiar. La dosis máxima evaluada –750 mg 4 veces al día como monoterapia– no resultó efectiva para reducir los valores de colesterol en individuos con hipercolesterolemia familiar. Los autores destacan que en este trabajo se detectó una pequeña reducción (del 4.9%) en el colesterol total pero no se hallaron cambios en otras mediciones del perfil lipídico.

El mecanismo por el cual la inhibición de la ACAT mejora la función vascular es desconocido y no constituyó el objetivo específico de este ensayo.

Estos datos, concluyen los investigadores, aportan nueva información acerca de los efectos funcionales asociados con la inhibición de la enzima ACAT en seres humanos y demuestran mejorías en el fenotipo vascular. Además, este tratamiento reduce los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral alfa y aporta fundamentos para la realización de ensayos más grandes que evalúen su papel en la modificación del componente inflamatorio de la aterosclerosis y en la modulación de la iniciación, la progresión y las complicaciones clínicas de esta enfermedad.

Autoevaluación de Lectura

La administración de avasimibe en pacientes jóvenes con hipercolesterolemia provoca:

A. Disminución de la hiperemia reactiva y menor respuesta a la aplicación de vasodilatadores como la nitroglicerina.

B. Aumenta los valores de triglicéridos plasmáticos.

C. Mejora la función endotelial de los vasos de resistencia.

D. Disminuye las cifras de proteína C reactiva y fibrinógeno.

Respuesta Correcta

● REVISIÓN DEL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ESTENOSIS CAROTÍDEA

Cincinnati, EE.UU.

En esta revisión los autores resumen los factores de riesgo y las pautas de educación de los pacientes en la estenosis carotídea; además, discuten y actualizan el tratamiento farmacológico, que abarca desde los fármacos más tradicionales hasta los de aparición más reciente.

CNS Drugs 19(7):597-622, 2005

Autores:

Andaluz N y Zuccarello M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Neurosurgery, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, EE.UU.

Título original:

[Place of Drug Therapy in the Treatment of Carotid Stenosis]

Título en castellano:

Lugar de la Terapia Farmacológica en el Tratamiento de la Estenosis Carotídea

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa de muerte en los EE.UU. La *American Heart Association* (AHA) señala que aproximadamente 600 000 personas presentan un ACV cada año, de los cuales 500 000 constituyen eventos nuevos. Si bien se han logrado avances importantes en la atención de la fase aguda, la prevención es la mejor herramienta para reducir el impacto del ACV en el sistema público de salud.

La aterosclerosis carotídea se relaciona con el 10% a 20% de todos los infartos cerebrales y con el 20% a 30% de los ACV isquémicos, incluidos el ataque isquémico transitorio (AIT) y el déficit neurológico isquémico reversible. Se estima que la incidencia de estenosis carotídea superior al 50% en la población mayor de 65 años oscila entre el 7% y 10% en hombres y entre el 5% y 7% en mujeres. Los factores pronósticos más importantes en la estenosis carotídea son el porcentaje de obstrucción y la presencia de síntomas.

Tres grandes estudios se han ocupado del tema, el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NAS

CET), el *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACA

S) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST). El NASCET informó que en la estenosis severa sintomática (70% al 99%) el riesgo de ACV se reduciría con la endarterectomía carotídea. La reducción de riesgo absoluto fue del 17% y la del riesgo de ACV ipsilateral, del 65%.

La efectividad de la endarterectomía para pacientes con estenosis moderada (50% al 70%) fue menos evidente, con reducción del ACV ipsilateral del 6.5%. La endarterectomía no resultó costo efectiva en los pacientes con estenosis menor del 50%; para estos casos el tratamiento médico parece ser la mejor opción.

Los resultados del ACAS informan que en pacientes con estenosis asintomática la endarterectomía no mostró beneficios. El riesgo de ACV entre pacientes con estenosis no severa (menos del 60%) y severa (mayor del 60%) fue de 1.6% y 3.2% por año, respectivamente. Además, el 45% de los ACV en pacientes con lesión severa fue de origen cardioembólico o lacunar. Si se tiene en cuenta que la morbilidad o la mortalidad tras la endarterectomía es de aproximadamente el 3%, en el mejor de los casos la reducción del riesgo luego del procedimiento sería mínima. Al tener en cuenta este estudio, el tratamiento médico podría ser la mejor opción en estos pacientes, aunque las diferencias entre sexos pueden tener importancia.

El ECST incluyó a pacientes sintomáticos con estenosis mayor del 80%. El riesgo de ACV a los 2 o 3 años fue menor en el grupo de pacientes asignados a tratamiento quirúrgico. El riesgo de ACV mayor o de muerte a largo plazo en el grupo de tratamiento médico fue del 26.5% a los 3 años contra el 14.9% en el grupo quirúrgico, con un beneficio absoluto del 11.6%. Cuando se volvieron a analizar los datos del ECST con los criterios del NASCET, los resultados de ambos estudios concordaron. En el ECST la cirugía fue mejor para pacientes con estenosis del 70% al 90% y moderadamente beneficiosa para aquellos con estenosis entre el 50% y 69%. La cirugía tuvo

escaso beneficio para pacientes con suboclusión, y resultó riesgosa para aquellos que presentaban lesiones menores del 30%.

El tratamiento de la estenosis carotídea incluye 3 niveles mayores de intervención: reducción de los factores de riesgo, educación de los pacientes y tratamiento farmacológico.

Identificación y reducción de los factores de riesgo

Es importante identificar el perfil de riesgo individual del paciente y su condición clínica general, e intentar reducir los factores de riesgo modificables para estabilizar la placa y reducir el riesgo de ACV.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más prevalente y modificable para estenosis carotídea; su tratamiento reduce sustancialmente el riesgo de padecerla. Una revisión de 14 estudios prospectivos, aleatorizados y controlados indicó que el descenso de 5 a 6 mm Hg de la presión diastólica reduce el riesgo de ACV en un 42%. El estudio *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHE

P) informó una reducción del riesgo de ACV del 36% con el tratamiento de la HTA sistólica aislada en el anciano. El uso de agentes antihipertensivos se asoció con reducción de la placa aterosclerótica. Se informó que el tratamiento con metoprolol en comparación con placebo reduciría la progresión de las lesiones luego de 1 año de tratamiento. Los datos indican que las estatinas y los beta bloqueantes modifican distintos mecanismos en la progresión de la placa y tienen efectos beneficiosos adicionales. Se observó un resultado similar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Un estudio aleatorizado en pacientes con ACV o AIT previos, los cuales fueron tratados con perindopril e indapamida, comunicó una reducción del riesgo de ACV del 28%; este efecto no sólo se observó en pacientes con HTA, sino también en los considerados no hipertensos. Además de la reducción del riesgo de ACV, el índice de eventos coronarios mayores se redujo en un 26%. El *Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks* recomienda que al menos cada 2 años se realice la pesquisa regular de HTA en adultos.

Tabaquismo

El tabaquismo reduce la distensibilidad y aumenta la rigidez arterial; incluso el tabaquismo pasivo incrementa el riesgo de progresión de la arteriosclerosis. El consumo de cigarrillos es un predictor independiente para estenosis carotídea. El tabaquismo puede aumentar la coagulabilidad, la viscosidad sanguínea, el hematócrito, los niveles de fibrinógeno, la agregación plaquetaria, la presión sanguínea; y disminuye el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]).

Un metaanálisis de 22 estudios informó que el riesgo de infarto cerebral se duplica entre fumadores respecto de los no fumadores. En resumen, los datos sugieren que el riesgo atribuible a todas las formas de exposición al tabaco es importante y que el tabaquismo produce aproximadamente la mitad de los ACV (riesgo atribuible del 18% en el caso de tabaquismo activo, del 6% entre los ex fumadores y del 12% para la exposición ambiental al humo del cigarrillo). El *Stroke Council* recomienda la suspensión del consumo de tabaco para todos los fumadores mediante la utilización de una gran variedad de estrategias disponibles.

Diabetes

Es la enfermedad endocrina más prevalente y un factor de riesgo importante para la estenosis carotídea. Los mecanismos por los cuales predispone al ACV son varios; entre ellos, la aceleración de la arteriosclerosis de las grandes arterias, efectos adversos sobre los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]) y HDLc y facilitación de la formación de la placa a través de la hiperinsulinemia. En comparación con los pacientes sin diabetes (DBT), los que presentan intolerancia a la glucosa indican el doble de riesgo de infarto cerebral, y los que padecen DBT muestran el triple de riesgo de muerte secundaria a ACV. Aproximadamente el 13% de los pacientes con diabetes mayores de 65 años han sufrido un ACV.

Está establecido el aumento del riesgo de DBT en asociación con HTA. Varios estudios recientes informan que el control estricto de los niveles de presión en pacientes con DBT tiene mejores efectos que el control más libre o menos estricto de los niveles de presión arterial, lográndose una reducción del riesgo de ACV (fatal y no fatal) del 44%. El tratamiento intensivo para el control estricto de la glucemia con 3 dosis de insulina en pacientes con diagnóstico reciente de DBT tipo I

redujo las complicaciones microvasculares, la neuropatía, la retinopatía y la neuropatía periférica. El *Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks* recomienda el control cuidadoso de la HTA en pacientes con DBT tipo I y II.

Hipercolesterolemia

Los niveles altos de colesterol total y LDLc y bajos de HDLc predisponen a la arteriosclerosis; sin embargo –y a diferencia de la enfermedad coronaria– nunca se ha establecido claramente una relación estrecha entre las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas y el riesgo de ACV. Oliver (*BMJ*, 2000) señaló que mientras la enfermedad coronaria se debe en su totalidad al ateroma, menos de la mitad de la incidencia de ACV tiene su causa en el ateroma de grandes arterias. Esto podría deberse a que la patogénesis de un número importante de ACV isquémicos no sigue los mecanismos arterioscleróticos clásicos o a que la aterogénesis difiere sustancialmente en el lecho vascular intracraneal.

Estudios recientes se han concentrado en el papel de la apolipoproteína B (ApoB). El estudio *Northern Manhattan Stroke Study* (NOM

ASS) estableció que la concentración de ApoB mayor o igual a 1.4 g/l y la relación apoB/apoA-I mayor o igual a 1 se relacionaron significativamente con arteriosclerosis carotídea; es decir, este estudio mostró que el nivel de ApoB fue un predictor más potente que el colesterol total o el nivel de LDLc. Esta relación fue más marcada en los pacientes hispanos.

Por otro lado, en el *Physicians' Health Study*, la relación colesterol total/HDLc fue el predictor lipídico más potente, superior a otras determinaciones, incluidas el LDLc, ApoA-I, ApoB y Lp(a). El valor predictivo mejoró al agregarse la PCR (proteína C reactiva) o el fibrinógeno al perfil lipídico en un modelo de predicción de riesgo computarizado.

Varios estudios han informado que las estatinas previenen el ACV en pacientes con arteriopatía coronaria. La información obtenida de 29 000 pacientes indica que la reducción del LDLc disminuye el riesgo global de ACV en un 30%. En 1998, la FDA aprobó el tratamiento con simvastatina para reducir el riesgo del primer ACV o AIT en pacientes con niveles elevados de colesterol total y enfermedad coronaria; en el mismo año, se aprobó el uso de pravastatina. Además de sus efectos en el perfil lipídico, habría otros mecanismos involucrados en su efecto protector; entre ellos, mejoría de la función endotelial, estabilización de la placa, y efectos antitrombóticos, antiinflamatorios y neuroprotectores. Se ha demostrado que el descenso del LDLc en un 25% durante un período de 4 años previene el engrosamiento de la pared carotídea y reduce la aparición de nuevas lesiones.

El *Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks* recomienda que para la prevención primaria del ACV isquémico los pacientes con colesterol elevado reciban tratamiento según el NCEP II. La prevención estaría dirigida hacia pacientes con colesterol total y LDLc elevados, en particular cuando están asociados con DBT o HTA.

Obesidad

Karason y colaboradores informaron que la pérdida de peso mejora varios factores de riesgo y puede reducir la frecuencia de progresión de los cambios arterioscleróticos en el bulbo carotídeo. Las recomendaciones de la AHA incluyen la reducción del peso debido al incremento del riesgo, asociado en condiciones comórbidas que pueden predisponer al ACV.

Homocisteína

Las concentraciones elevadas de homocisteína pueden deteriorar la función de las células endoteliales y musculares lisas, que son pasos importantes en la aterotrombosis. Se informó un incremento del riesgo de 1.5 para enfermedad cerebrovascular por cada cambio de 5 $\mu\text{mol/l}$ de aumento en el nivel de homocisteína. El *Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks* recomienda que los requerimientos diarios de folatos y vitaminas B₆ y B₁₂ se alcancen con una dieta adecuada.

Vitaminas y antioxidantes

El riesgo de arteriosclerosis asociado con bajos niveles de vitamina B₆ es independiente de las concentraciones elevadas de homocisteína. El déficit de vitamina B₁₂ no está asociado con enfermedad vascular. Bajas concentraciones plasmáticas de vitamina C se han relacionado con el incremento de la progresión de arteriosclerosis carotídea y del riesgo de infarto agudo de miocardio. Además, el suplemento con vitamina C y E ha reducido la progresión de arteriosclerosis entre hombres fumadores. Algunos estudios prospectivos indican que los niveles plasmáticos bajos de vitamina C se asocian con aumento de la incidencia y la mortalidad por ACV.

En el estudio *Cambridge Heart Antioxidant Study* (CHAOS) la vitamina E produjo un beneficio significativo respecto del criterio principal de valoración de muerte cardiovascular o infarto de miocardio (IAM) no fatal, con una reducción del 47%. Steiner y colaboradores observaron que en pacientes con AIT, ACV menor o déficit neurológico residual, la combinación de vitamina E más aspirina en comparación con aspirina sola redujo los ACV isquémicos y los AIT recurrentes. Por otro lado, en el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOP E) no se hallaron diferencias significativas en el criterio principal de valoración (infarto, ACV o muerte) en el grupo aleatorizado para recibir 400 UI de vitamina E. En el *Heart Protection Study* no se observó mejoría en los eventos coronarios y vasculares en el grupo aleatorizado para recibir suplemento antioxidante (vitaminas E y C y betacaroteno). Las guías de la AHA establecen que la evidencia actual no apoya el uso de suplementos con vitamina E en personas con enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla.

Estilo de vida. Si bien no se estudió específicamente su relación con la estenosis carotídea, cuando se trate de ésta será necesario considerar los datos referentes al impacto del estilo de vida en la enfermedad arteriosclerótica.

Alcohol. Su efecto como factor de riesgo para ACV isquémico es probablemente dependiente de la cantidad de consumo; se ha propuesto un efecto en forma de J. Es decir, en cantidades bajas o moderadas tendría un efecto protector, y en cantidades excesivas existiría mayor riesgo de ACV, cuyos mecanismos podrían ser el aumento de la presión, estado de hipercoagulabilidad, arritmias cardíacas y reducción del flujo sanguíneo cerebral. Las recomendaciones del *Stroke Council* incluyen no más de 2 copas diarias para los hombres y 1 para la mujer no embarazada. Una cantidad adecuada es 120 ml de vino o 360 ml de cerveza.

Actividad física. El efecto protector de la actividad física podría estar mediado en parte por su función en el control de los factores de riesgo para ACV, como HTA, enfermedades cardiovasculares, DBT y el peso corporal. Otros mecanismos asociados con la actividad física incluirían la reducción del nivel de fibrinógeno, y la actividad plaquetaria, como el aumento de la actividad del activador tisular del plasminógeno y de los niveles del HDLc.

Procesos inflamatorios e infecciosos

En la actualidad se asume que la arteriosclerosis es un proceso inflamatorio crónico. Se han encontrado marcadores de inflamación en muestras de endarterectomía carotídea provenientes de pacientes sintomáticos, lo cual sugiere que una respuesta inflamatoria aguda puede predisponer a la desestabilización de la placa y a los síntomas.

Chlamydia pneumoniae podría participar en la progresión y desestabilización de la placa y no en la iniciación del proceso arteriosclerótico. No está claro si se consigue algún beneficio al erradicar el germen con antibióticos. Algunos investigadores sugieren que la eficacia de fármacos preventivos (aspirina, estatinas) puede, en parte, estar relacionada con su efecto antiinflamatorio.

En el *Physicians' Health Study* la aspirina disminuyó significativamente el riesgo de eventos vasculares entre hombres cuyos niveles de PCR se encontraban en el cuartilo superior. Este mismo efecto se observó en el estudio *Cholesterol and Recurrent Event* (CAR E), en el cual la pravastatina disminuyó el riesgo de eventos vasculares y ACV y el nivel de PCR, efecto que sería independiente de su acción en el nivel de LDLc. No está claro si el nivel de PCR contribuye a la enfermedad vascular o es sólo un marcador de riesgo vascular. De los datos disponibles en la actualidad, no surge evidencia suficiente para recomendar una conducta médica en este tema.

Educación de los pacientes

Si bien existen tratamientos para los factores de riesgo modificables, se observa un control subóptimo de éstos. Hace años se comunicó que menos de la mitad de los pacientes internados por ACV conocían los signos, síntomas o los factores de riesgo de la afección. Greenlund y colaboradores estudiaron la prevalencia de personas con ACV que recibieron consejo médico para cambios en la dieta y para la actividad física, y si siguieron esos consejos. En general, señalan, los pacientes cumplieron con los consejos referidos a la actividad y al menor consumo de grasas; esas conductas no se modificaron cuando los pacientes no fueron informados sobre la importancia de tales cambios, por lo que destacan el valor de la orientación médica en la prevención secundaria del ACV. No obstante, Rodgers presentó resultados opuestos; halló que si bien los programas de

educación mejoraron el conocimiento de los pacientes, esto no estuvo asociado con mejoría de su percepción del estado de salud.

Los autores consideran necesaria una revisión sistemática de las estrategias para brindar información a los pacientes y a las personas que los atienden, dado que su efectividad no está demostrada. La AHA actualizó recientemente las guías para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares y la prevención del ACV. En estas guías se establecen los factores de riesgo y el objetivo a alcanzar para cada uno de ellos.

Terapia farmacológica

Aspirina

La aspirina inhibe en forma irreversible a la ciclooxigenasa plaquetaria, lo que resulta en una reducción de la producción de tromboxano A₂, con lo que se consigue el efecto antitrombótico de la aspirina. En dosis más altas inhibe la producción de prostaciclina endotelial, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, lo cual tiene la potencialidad de producir trombosis arterial. Un metaanálisis mostró que el uso de aspirina reduce en un 23% el riesgo de ACV en pacientes con AIT o ACV. En 11 estudios aleatorizados y controlados con placebo en los cuales se evaluó el efecto de aspirina en más de 10 000 pacientes con antecedentes de AIT o ACV isquémico, la probabilidad de un evento vascular mayor se redujo en un 17%.

Todavía no existe un acuerdo general en lo que se refiere a la dosis más efectiva. Se hallaron dosis protectoras desde 25 mg 2 veces diarias a 325 mg 4 veces por día. Dos estudios que compararon dosis altas con dosis bajas de aspirina no establecieron diferencias entre ellas; no obstante, se objetó que estos trabajos hubieran incluido una población joven, con baja probabilidad de ACV. El estudio *Aspirin Carotid Endarterectomy* (ACE) comparó diferentes dosis en 2 849 pacientes tras haberse efectuado endarterectomía carotídea; la frecuencia de diversos eventos, como ACV, infarto o muerte, a los 3 meses de la cirugía fue modesta pero significativamente inferior en el grupo asignado a dosis bajas (81 mg a 325 mg) en comparación con el que recibió dosis mayores (650 mg a 1 300 mg): 6.2% contra 8.4%. Estos datos contrastan con los del NASCET, en el cual se observó que las dosis más altas podrían ser más efectivas.

La FDA recomienda la dosis de 50 a 325 mg/día para la prevención primaria del ACV. El *Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks* concluye que la dosis adecuada se encuentra entre 50 mg/día y 1 300 mg/día. Para prevenir la probable pérdida del beneficio con dosis altas, a lo que se suma una moderada toxicidad dependiente de la dosis, la AHA recomienda una dosis de 50 mg/día a 325 mg/día para la mayoría de los pacientes con AIT.

En pacientes que padecen un AIT o ACV isquémico menor mientras se encuentran en tratamiento con aspirina, la mayoría de los médicos la reemplazan empíricamente por otro antiagregante. Aunque este procedimiento parece razonable, carece de evidencia que la respalde. Por otra parte, la aspirina está asociada con molestias dependientes de la dosis, las cuales afectan al tracto gastrointestinal superior y producen sangrado digestivo alto y hemorragia intracraneal, y mayor constipación no dependiente de la dosis.

Un metaanálisis de 16 estudios que incluyó a 55 462 pacientes y 108 ACV hemorrágicos, estudió el riesgo de ACV hemorrágico en pacientes tratados con una dosis media de aspirina de 273 mg/día durante el tratamiento (promedio de 37 meses). El uso de aspirina se asoció con reducción absoluta del riesgo de ACV de 39 eventos por cada 10 000 personas; sin embargo, su empleo también estuvo asociado con un incremento del riesgo absoluto de ACV hemorrágico de 12 eventos por 10 000 personas. Estos resultados indican que la terapia con aspirina incrementa el riesgo de ACV hemorrágico; sin embargo, el beneficio observado sobre el IAM y ACV isquémico supera los riesgos en la mayoría de la población.

La frecuencia absoluta de sangrado mayor está probablemente relacionada con la edad. La mayoría de las hemorragias son gastrointestinales y están asociadas con la dosis. La frecuencia absoluta de sangrado mayor varía sustancialmente, entre 0.3% y 0.7% por año, en estudios de pacientes con riesgo de ACV que reciben tratamiento con aspirina en varias dosis; cerca del 20% de las hemorragias mayores son fatales. A pesar del neto beneficio de la aspirina para la prevención secundaria, se necesitan drogas antiagregantes más efectivas, dado que este fármaco no previene al menos el 75% de los eventos vasculares mayores.

Fármacos antiplaquetarios alternativos Ticlopidina. Fue aprobada en 1991 para la prevención del ACV en pacientes con AIT O ACV leve. Inhibe la agregación plaquetaria mediada por difosfato de adenosina. Interfiere en la exposición de los sitios de unión al fibrinógeno del complejo receptor GpIIb/IIIa. Es un inhibidor plaquetario irreversible y no competitivo; su efecto comienza entre los 3 a 5 días después de su administración y continúa durante toda la vida plaquetaria.

Se realizaron 2 grandes estudios sobre ticlopidina para evaluar, entre otros aspectos, su efecto en la enfermedad cerebrovascular. El *Canadian American Ticlopidine Study* (CAT S) evaluó la eficacia de 250 mg del fármaco 2 veces por día en comparación con placebo para reducir la incidencia de eventos vasculares importantes (ACV, IAM o muerte de etiología vascular) en 1 053 pacientes. A partir del análisis de intención de tratar, la reducción del riesgo relativo de eventos vasculares fue del 23.3%.

El *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TAS

S) comparó estas 2 drogas en la reducción de la incidencia de ACV y muerte vascular en 3 069 pacientes con antecedentes vasculares neurológicos.

De acuerdo al análisis de intención de tratar, la reducción de riesgo total de ACV fatal y no fatal con ticlopidina a los 3 años fue del 21%. En comparación con aspirina, la ticlopidina también redujo el riesgo de ACV y todas las causas de muerte en un 12%. En un análisis de subgrupo, la ticlopidina fue particularmente efectiva en pacientes que recibían aspirina o tratamiento anticoagulante en el momento del evento isquémico cerebral. El efecto adverso más común fue la diarrea, que afectó al 12.5% de los pacientes. Otros efectos adversos fueron náuseas y dolor epigástrico, que se pueden reducir mediante la ingestión del fármaco con las comidas. El 5% presentó erupción alérgica cutánea. La neutropenia afectó al 2.4% de los pacientes y fue severa en el 0.8% de los casos; todos los episodios fueron reversibles. Los casos de neutropenia grave ocurrieron dentro de los 90 días de haberse iniciado el tratamiento.

La ticlopidina puede asociarse con púrpura trombótica trombocitopénica dentro del primer mes de iniciado el tratamiento, la cual es difícil de predecir aun cuando se realice un minucioso monitoreo del recuento plaquetario, y puede ocasionar la muerte. Aunque es un fármaco efectivo en la prevención del ACV, su utilidad es limitada debido a sus efectos adversos. Su uso se recomienda en pacientes que no toleran la aspirina o en quienes han padecido un evento isquémico a pesar del empleo de aspirina. Los datos disponibles señalan que la ticlopidina no debería ser considerada un tratamiento de primera elección en la estenosis carotídea.

Clopidogrel. Es una tiopiridina químicamente relacionada con la ticlopidina, que también inhibe la agregación plaquetaria inducida por difosfato de adenosina. El estudio *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE) evaluó la efectividad relativa del clopidogrel y aspirina para reducir el riesgo de ACV isquémico, IAM o muerte vascular. En 6 300 pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática se observó una reducción estadísticamente no significativa, del 7.3%, en el riesgo de eventos isquémicos con el tratamiento con clopidogrel. Su perfil de seguridad fue equivalente al de aspirina. La diarrea y el *rash* fueron más frecuentes en el grupo de clopidogrel, pero el malestar y la hemorragia digestiva afectaron con mayor frecuencia al grupo de aspirina. Dado que el clopidogrel no produjo exceso de mielotoxicidad, no se recomienda la evaluación hematológica de rutina.

No se conoce la utilidad del clopidogrel en pacientes con estenosis carotídea; no obstante, ofrece una alternativa a la aspirina, en especial en pacientes con intolerancia a este fármaco. Si bien el clopidogrel puede ser útil luego de un evento isquémico en pacientes que toman aspirina, esto no ha sido probado.

Dipiridamol. Es un vasodilatador coronario e inhibidor de la fosfodiesterasa. Este último efecto produce antiagregación plaquetaria al disminuir su adhesión al endotelio dañado. La combinación de dipiridamol y aspirina, de teóricos efectos sinérgicos, fue probada en 5 estudios clínicos. El *French Toulouse Study* no demostró diferencias estadísticamente significativas entre aspirina sola, aspirina más dihidroergotamina, aspirina más dipiridamol y dihidroergotamina, o dipiridamol solo. El estudio *Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'Atherosclerose* (AIC

LA) no estableció que hubiera beneficios adicionales con el empleo de dipiridamol en la prevención del ACV. En el *American-Canadian Cooperative Study* tampoco se observó superioridad del dipiridamol respecto de la aspirina. El *European Stroke Prevention Study* (ESP

S) comparó placebo con dipiridamol más aspirina; dado que los pacientes no recibieron aspirina sola, este estudio no comparó la combinación con la monoterapia con aspirina. El ESPS 2, en el cual se comparó la efectividad de la aspirina y dipiridamol de liberación prolongada en la prevención del ACV o muerte y se determinó si la combinación de los 2 agentes era superior a cada uno por separado, el riesgo de ACV se redujo significativamente en un 18% con aspirina sola, 16% con dipiridamol solo y 37% con la combinación, respecto del placebo. El riesgo de ACV o muerte combinados se redujo con el tratamiento activo, aunque no se observó efecto sobre la mortalidad aislada. En comparación con la monoterapia con aspirina, la combinación redujo significativamente el riesgo de ACV en un 23.1%, y en comparación con el dipiridamol, sólo en un 24.7%.

Los efectos adversos más frecuentes del dipiridamol de liberación prolongada fueron cefaleas y eventos gastrointestinales. El agregado de dipiridamol no incrementó el riesgo de hemorragia asociado con aspirina. En comparación con aspirina, la combinación redujo el riesgo de ACV en una proporción mayor a la comunicada con clopidogrel; sin embargo, estos agentes no han sido comparados directamente.

Inhibidores de las glucoproteínas IIB/IIIA.

El receptor plaquetario Gp IIB/IIIA es el mediador final de la agregación. El abciximab fue evaluado en un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, que contó con 74 pacientes que se presentaban dentro de las 24 horas del inicio de los síntomas de un ACV isquémico. A los 3 meses, se observó una tendencia a mayor tasa de mínima discapacidad residual en pacientes que recibieron abciximab respecto del placebo. Este fármaco parece ser seguro cuando se administra dentro de las 24 horas del inicio del ACV y podría mejorar los resultados funcionales.

Estudios experimentales en modelos caninos y porcinos sugieren que estas drogas tienen mayor efectividad sobre la trombosis de las arterias carótidas en comparación con la aspirina, ticlopidina o clopidogrel.

Anticoagulantes

Hasta el presente, no hay evidencia que respalde la utilización de los anticoagulantes en la prevención secundaria del ACV no cardioembólico. El *Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study* (WAR

SS) fue un estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico que comparó aspirina con warfarina para la prevención del ACV recurrente o muerte dentro de los 2 años en 2 206 pacientes que habían padecido un ACV isquémico 30 días antes de la inclusión. No se demostró superioridad significativa con la warfarina para la prevención del ACV recurrente o la muerte. Los resultados del WARSS complementan los referidos por el *Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial* (SPIRIT), que tuvo que ser interrumpido porque el criterio principal de evaluación resultó en más del doble en el grupo de terapia anticoagulante; este exceso se debió totalmente a un incremento de hemorragia mayor. De esta manera, la warfarina en dosis para mantener el cociente internacional normatizado (RIN) entre 1.4 y 2.8 no fue superior a la aspirina; pero con un RIN entre 3 y 4.5 su uso es riesgoso. La anticoagulación oral no brinda beneficios sobre aspirina y es más cara y difícil de manejar.

Prevención secundaria: tratamiento antiagregante luego del ACV isquémico y del AIT

Una revisión sistemática para la prevención del ACV isquémico publicada entre 1996 y 2001 reveló que todas las guías incluyen aspirina (con dosis entre 50 y 325 mg/día) como opción para el tratamiento antiplaquetario inicial luego del ACV isquémico o el AIT. Por su perfil de seguridad, disponibilidad y bajo costo la aspirina es la droga de primera elección si su eficacia es igual a la de otros agentes antiplaquetarios. Se trata del antiplaquetario más ampliamente utilizado y estudiado para la prevención del ACV, aunque sólo provee una reducción del riesgo relativo del 15% para la prevención secundaria de ACV u otros eventos vasculares mayores. Es cada vez mayor la evidencia que avala la efectividad y seguridad de la combinación de agentes para la prevención de eventos vasculares. Por ejemplo, la combinación de clopidogrel con aspirina tiene varios beneficios potenciales; estudios *ex vivo* han mostrado que reduce en un 80% la agregación plaquetaria; además, en algunos casos, el riesgo de sangrado mayor atribuible a la combinación no fue superior al observado con aspirina sola. Muchos pacientes con enfermedad cerebrovascular son actualmente tratados con esta combinación no obstante la ausencia de evidencia respecto de la seguridad o eficacia preventiva en pacientes con ACV o AIT.

Si bien en el estudio *Clopidogrel in Instable Angina to Prevent Recurrent Events* (CURE) contó con pocos casos de ACV (total 162, 75 en el grupo de clopidogrel más aspirina y 87 en el de aspirina más placebo) para demostrar cualquier diferencia significativa, la reducción del ACV puede indicar algún beneficio clínico. Un tema importante para el empleo de la combinación es la seguridad, particularmente en relación con el riesgo de sangrado; el CURE mostró un incremento del 1% de sangrado mayor en el grupo que recibió tratamiento con la combinación, sin incremento de hemorragia intracraneal o muerte. Otro factor importante para el riesgo de sangrado es la dosis de aspirina; este estudio halló una clara asociación entre la dosis administrada y la producción de hemorragia mayor o que pone en peligro la vida; los pacientes que recibieron más de 200 mg/día tuvieron un 4% a 4.9% de riesgo de sangrado mayor, y para los que recibieron dosis menores de 100 mg/día el riesgo fue de 2% a 2.5%. Los datos sugieren que una estrategia para disminuir el sangrado podría ser la combinación de clopidogrel con bajas dosis de aspirina (por ejemplo, de 81

a 162 mg/día). El ESPS 2 no informó incremento significativo del riesgo de hemorragia en el grupo que combinó 25 mg de aspirina 2 veces por día con 200 mg de dipiridamol 2 veces por día en comparación con el tratamiento con un único fármaco.

En el estudio *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke* (MAT

CH), en el cual pacientes con AIT o ACV isquémico fueron asignados aleatoriamente a clopidogrel más aspirina (ambos 75 mg/día) y a clopidogrel más placebo, se informó que cualquier beneficio del tratamiento combinado en comparación con el clopidogrel sólo para la reducción del riesgo de eventos isquémicos es pequeño. Este resultado es similar al efecto de la aspirina *versus* placebo en pacientes que no reciben clopidogrel. Sin embargo, el riesgo de sangrado mayor para los pacientes tratados con aspirina más clopidogrel fue alto, del 3% al año.

La combinación de aspirina más clopidogrel puede ser apropiada para pacientes con un evento cardíaco reciente y con bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas; también podría ser adecuada para pacientes con ACV recurrente ocurrido mientras recibían otro tratamiento antiplaquetario. La evidencia actual señala que la aspirina debería ser considerada el tratamiento de elección para la prevención secundaria en pacientes con ACV no cardioembólicos. Para pacientes con enfermedad cerebrovascular con alto riesgo de eventos isquémicos recurrentes la monoterapia con cualquiera de las drogas podría no ser adecuada, en tanto que la combinación puede constituir una opción razonable. Mientras no haya más evidencia sobre la seguridad del clopidogrel asociado con aspirina en pacientes con ACV, la combinación debería estar reservada para pacientes con alto riesgo de eventos aterotrombóticos; además, es necesario tener siempre en consideración los riesgos de hemorragia.

Conclusión

El tratamiento médico de la estenosis carotídea debe basarse en 3 aspectos principales: reducción de los factores de riesgo, educación de los pacientes y tratamiento con drogas antiplaquetarias. Las tienopiridinas, como la ticlopidina, parecen ser sólo levemente más efectivas que la aspirina en la prevención de eventos vasculares importantes en pacientes de alto riesgo. El clopidogrel parece ser más seguro que la ticlopidina y tan seguro como la aspirina pero más caro; asimismo, puede constituir una alternativa en pacientes que no toleran la aspirina. Cuando se compara la eficacia, la seguridad, el costo y la conveniencia del uso de drogas antiplaquetarias, la aspirina es el fármaco de primera elección y el tratamiento de referencia. La actual tendencia al uso de tratamiento combinado se encuentra en investigación.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué estudio se informó reducción del riesgo de ACV en la estenosis severa sintomática mediante la endarterectomía?

- A. CURE.**
- B. NASCET.**
- C. ACAS.**
- D. ECST.**

Respuesta Correcta

● ASOCIACION ENTRE SINDROME METABOLICO Y APNEA DEL SUEÑO

Hershey, EE.UU.

El síndrome metabólico se asociaría con la apnea del sueño mediante una relación bidireccional que finalmente deriva en enfermedad cardiovascular.

Sleep Medicine Reviews 9(3):211-224, Jun 2005

Autores:

Vgontzas AN, Bixler EO y Chrousos GP

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Psychiatry H073, Penn State College of Medicine, Hershey; Pediatric and Reproductive Endocrinology Branch, National Institutes of Health, Bethesda; EE.UU.

Título original:

[Sleep Apnea Is a Manifestation of the Metabolic Syndrome]

Título en castellano:

La Apnea del Sueño es una Manifestación del Síndrome Metabólico

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad prevalente en hombres obesos de mediana edad, aunque también se reconoce su presencia en mujeres y en individuos delgados. A pesar de que se asocia con considerable morbilidad y mortalidad, los tratamientos disponibles presentan eficacia limitada o poca adhesión.

La mayoría de los adultos con AOS no muestran alteraciones estructurales en la vía aérea superior y muchos pacientes con vías aéreas estrechas no manifiestan AOS. Además, el aumento de la circunferencia de cintura se asocia con la gravedad de los trastornos de la respiración durante el sueño en mayor medida que el tamaño del cuello. Esto, sumado a algunos datos recientes, sugiere que la AOS sería una manifestación del síndrome metabólico (SM).

Síndrome metabólico

Varias características de la AOS sugieren que sería una manifestación del SM.

Existe una fuerte asociación entre AOS y obesidad, sexo masculino (obesidad central), posmenopausia, hipertensión y diabetes (DBT). En ambos trastornos – SM y AOS– existiría un círculo vicioso de aumento de peso, ronquidos, interrupción de la respiración, somnolencia diurna, mayor aumento de peso, agravamiento de los trastornos de la respiración y somnolencia diurna más grave, que indica enfermedad sistémica más que alteración local. Los defectos anatómicos no son fundamentales en la apnea del sueño del adulto. Aunque la obesidad puede afectar la anatomía de la vía aérea superior, su papel en la génesis de la AOS deriva principalmente de su actividad metabólica: la grasa visceral –metabólicamente activa– predomina tanto en la apnea del sueño como en el SM.

Citoquinas

La somnolencia diurna excesiva (SDE) y la fatiga constituyen el motivo de consulta más frecuente de la mayoría de los pacientes derivados a los centros de trastornos de sueño.

Las citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa [*tumour necrosis factor-alpha*]), la interleuquina 1 beta y la interleuquina 6 (IL-6) intervienen en la regulación fisiológica del sueño. Su incremento en seres humanos se asocia con somnolencia y fatiga. Las concentraciones plasmáticas de TNFa y de IL-6 se correlacionan en forma positiva con la presencia de SDE.

Insulinorresistencia

Los autores realizaron un estudio en 14 hombres obesos con AOS sintomática y en 11 controles obesos sin apnea. La glucemia en ayunas y la insulinemia media resultaron superiores en los pacientes con apnea. Dos estudios posteriores informaron una asociación entre AOS e

insulinorresistencia (IR), independientemente de la obesidad. Estos estudios señalan una relación autónoma entre SDE e IR.

Hiperleptinemia

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos que regula el peso corporal a través del control del apetito y del gasto de energía. Los niveles de leptina se correlacionan con el índice de masa corporal (IMC) y con los niveles de insulina, y el sistema del estrés y las citoquinas modulan su secreción. Varios estudios han demostrado que la AOS se asocia con aumento de leptina en sangre, que estaría relacionado con el incremento de la grasa visceral y de las citoquinas.

Grasa visceral

La acumulación de grasa visceral constituye un factor de riesgo para la AOS en personas obesas. El índice apnea/hipopnea (A/H) se correlaciona con la grasa intraabdominal pero no con la grasa subcutánea del cuello o la grasa parafaríngea.

La obesidad visceral y la IR, determinadas por factores genéticos y ambientales, pueden conducir a AOS, la que, a su vez, puede agravar el SM al elevar los niveles nocturnos de cortisol e insulina, que promueven adiposidad visceral, alteraciones metabólicas y complicaciones cardiovasculares.

Efectos de la presión positiva continua en la vía aérea

Los estudios sobre los efectos de la presión positiva continua en la vía aérea para la AOS no mostraron mejoría de la IR, aunque disminuyó la actividad simpática y la hipercortisolemia, quizá mediante la disminución del estrés producido por la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño.

Trastornos asociados con IR

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con AOS y SDE en forma independiente de la obesidad. La obesidad visceral e IR, que suelen relacionarse con este síndrome, constituyen los mecanismos patogénicos que conducen a AOS.

La privación del sueño se correlaciona con reducción de la sensibilidad periférica a la insulina. Varios estudios han mostrado una mayor prevalencia de AOS y de los trastornos de la respiración durante el sueño en pacientes con DBT tipo 2 (DBT2). Roncar en forma regular por un período de 10 años incrementa el riesgo de DBT2 entre 2 y 7 veces. Por ello, los estudios sugieren que la DBT se asocia con AOS. Por su parte, la DBT insulino dependiente conduciría a depresión global de los mecanismos de control ventilatorio.

La elevación de las citoquinas inflamatorias, la obesidad central y la IR serían factores de riesgo para la mayor prevalencia de AOS y enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, y la terapia de reemplazo hormonal cumpliría un papel protector.

Apnea del sueño sintomática

La prevalencia de apnea sintomática es mucho menor que la de apnea no sintomática. Además de la apnea, otros factores determinarían el impacto clínico de este trastorno. Existen 2 tipos de apnea: el primero –apnea sintomática– indica una distribución por grupo de edad con pico en los 55 años para los hombres y 65 años para las mujeres. El segundo –no sintomática–, en general se presenta en los ancianos y no tendría consecuencias clínicas del primer tipo.

La apnea es más grave luego de realizar los ajustes para el índice A/H en jóvenes.

En este grupo de edad, el grado de hipoxia –luego de realizar ajustes para el número de apneas y para el IMC– es más grave, y la asociación entre el índice A/H e hipertensión es mayor. La somnolencia diurna se observa con mayor frecuencia en las personas de menor edad con apnea.

En resumen, se ha observado mayor asociación entre hipertensión, enfermedad vascular y mortalidad en sujetos con AOS más jóvenes que en los de mayor edad.

La prevalencia del SM aumenta con la edad –con pico entre los 50 y 70 años, con declinación posterior– y en mujeres posmenopáusicas. La similitud en la distribución por edad en la AOS sintomática y el SM apoya la relación entre IR y adiposidad visceral con la apnea sintomática.

Trastornos metabólicos asociados con somnolencia diurna

La somnolencia diurna es un síntoma importante –aunque no patognomónico– de la AOS, dado que varios trastornos producirían este síntoma, entre ellos, la obesidad y la DBT. La somnolencia diurna suele observarse en pacientes obesos y estaría relacionada con un trastorno metabólico/circadiano de la enfermedad.

En una muestra al azar de 1 741 hombres y mujeres se evaluó el efecto del IMC sobre la

asociación entre somnolencia diurna excesiva y los trastornos de la respiración durante el sueño. La SDE se asoció fuertemente con el IMC. Respecto de la contribución relativa para SDE, el factor de riesgo principal fue el IMC, seguido por la edad y luego por los trastornos de la respiración durante el sueño.

En varios estudios se informaron hallazgos similares respecto de la contribución independiente de la obesidad en la somnolencia asociada con la AOS en pacientes con AOS y sin ella. La obesidad sería un factor de riesgo independiente para SDE, tanto en la población general como en aquellos con diagnóstico de AOS. Por su parte, la fatiga es una queja frecuente de los pacientes con DBT. La DBT y la IR contribuyen con la SDE en forma independiente de la obesidad, AOS y de la edad, por lo que debe considerarse a la DBT en el diagnóstico diferencial de SDE.

Con frecuencia, las mujeres con síndrome de ovario poliquístico e IR manifiestan SDE, independiente de la AOS o de la obesidad.

En resumen, la obesidad y la DBT estarían asociadas en forma causal con la SDE, un síntoma cardinal de la AOS.

En un estudio en 8 pacientes obesos con apnea se aplicó etanercept (que neutraliza a TNFa) o placebo. La neutralización de TNFa se asoció con reducción significativa de la SDE en pacientes obesos con AOS. Este efecto sugiere que las citoquinas inflamatorias contribuyen a la patogenia de la AOS/SDE. En otro estudio se demostró que > 7 horas de ejercicio/semana en comparación con ausencia de ejercicio, se asoció con reducción significativa del índice A/H en forma independiente del IMC, la edad y el sexo. Este efecto favorable del ejercicio sobre la AOS se debería a la corrección de los trastornos metabólicos como la IR y la distribución de la grasa corporal.

La AOS se caracteriza por colapso recurrente de la vía aérea superior durante el sueño, con hipoxia intermitente. El aumento de citoquinas, leptina, insulina y adiposidad visceral, mediante efectos centrales y periféricos, conducirían a este colapso de la vía aérea. El número de apneas explica sólo en forma parcial los síntomas asociados con la AOS como la SDE y los trastornos cardiovasculares, los que derivarían de los trastornos metabólicos presentes en la AOS por mecanismos independientes del colapso de la vía aérea.

Conclusiones

En pacientes obesos existiría una asociación bidireccional entre AOS e IR. La obesidad visceral y la IR serían los principales culpables que conducen a AOS, la que, a su vez, aceleraría estos trastornos metabólicos por elevación progresiva de las hormonas del estrés y de citoquinas como cortisol, IL-6 y TNFa. Con frecuencia, la SDE se asocia con obesidad, DBT2 e IR independientemente de los trastornos de la respiración durante el sueño.

Según lo autores, a todo paciente con trastornos de la respiración durante el sueño y SDE se le debe recomendar incorporar hábitos alimentarios saludables y ejercicio, que mejoran la sensibilidad a la insulina independientemente de los efectos sobre el peso corporal.

Autoevaluación de Lectura

Existe relación entre la apnea del sueño y:

- A. El síndrome metabólico.**
- B. La insulinoresistencia.**
- C. Las citoquinas inflamatorias.**
- D. Todas son correctas.**

Respuesta Correcta