

## Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

### 3 - Músculo Cardíaco por Biotecnología: Puesta al Día de la Terapia de Reemplazo con Músculo Cardíaco

Zimmermann W, Didié M, Döker y colaboradores

Institute of Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburgo, Alemania

[Heart Muscle Engineering: An Update on Cardiac Muscle Replacement Therapy]

Cardiovascular Research 71(3):419-429, Ago 2006

Mediante biotecnología se podrían lograr injertos de miocardio que, una vez implantados en el tejido muerto o insuficiente, permitirían la recuperación del músculo cardíaco, por ejemplo, en pacientes que sufrieron un infarto.

La biotecnología tisular tiene por finalidad restaurar, mantener o aumentar la función de un tejido. Se ha visto que las células pueden sembrarse en matrices artificiales y que cuando crecen de esta forma generan estructuras funcionales parecidas a las de los tejidos que pueden usarse, por ejemplo, para reparar órganos dañados. El abordaje es particularmente interesante en términos de la medicina del trasplante. El desarrollo de órganos completamente funcionales (corazón, hígado, riñones o páncreas) no es posible por la complejidad estructural y funcional de manera tal que el objetivo esencial de la ingeniería tisular es crear unidades de tejido (por ejemplo, unidades de células beta secretoras de insulina) con una función bien definida. Estas unidades pueden utilizarse para restaurar y aumentar *in vivo* la función de un órgano específico.

En la construcción de un corazón se necesitaría el ensamblaje de múltiples unidades funcionales –miocardio con capacidad de excitación y contracción, estructuras epicárdicas y endocárdicas, válvulas y vasos. Además, todas deberían funcionar como una unidad cuya finalidad es propulsar la sangre al resto del organismo, un objetivo que probablemente nunca será alcanzado. En esta revisión sólo se analizan los aspectos relacionados con el desarrollo de músculo cardíaco que permita recuperar la función contráctil del miocardio dañado.

#### Principios de la biotecnología para la formación de músculo cardíaco

El músculo cardíaco originado artificialmente debe tener fuerza sistólica, debe poder soportar la carga en diástole y debe formar una red eléctrica y funcional. Esencialmente existen tres métodos para construir equivalentes de músculo cardíaco *in vitro*: el primero consiste en sembrar células cardíacas en matrices biológicas o sintéticas, también puede inducirse la formación de agregados atrapados en colágeno y, por último, puede estimularse la formación de monocapas que posteriormente darán lugar a múltiples capas de músculo.

La fuerza sistólica es uno de los aspectos más importantes del músculo cardíaco pero sólo se dispone de datos sobre contracción en el modelo artificial de tejido miocárdico (*Artificial Myocardial Tissue*, AMT) que se construye mediante la siembra de células cardíacas de ratas neonatales en esponjas de colágeno, en el modelo *Engineered Heart Tissue* (EHT) que se forma con el atrapamiento de células cardíacas embrionarias de rata o pollo en una matriz extracelular y en otros modelos similares. Sin embargo, una de las desventajas de estos sistemas es la escasa fuerza de contracción ya que los

miocitos son forzados a sembrar un ambiente estructuralmente definido cuando se emplean matrices preformadas y esto los imposibilita para organizarse en unidades tridimensionales generadoras de fuerza. Otras desventajas están representadas por la limitación en la compresión y por la diferente rigidez de los materiales disponibles en la actualidad. Por el momento, los sistemas que permiten que las células cardíacas formen libremente agregados contráctiles que posteriormente se organizan en estructuras miocárdicas complejas en ausencia de materiales que ocasionan obstrucción parecen ser algo mejores desde el punto de vista funcional y estructural.

En virtud de que no toda el área transversal del músculo creado artificialmente está formada por tejido muscular es difícil calcular con precisión la fuerza de contracción. Por lo tanto, la aplicabilidad de estos preparados depende de la utilización clínica. En teoría, las redes de células cardíacas «flojas» pero conectadas eléctrica y funcionalmente, aunque tengan un bajo grado de diferenciación tendrían mejores probabilidades de sobrevivir *in vitro* y después de ser implantadas *in vivo*. Por el contrario, tienen la desventaja de ser estructuras de baja conducción y, por ende, con mayor riesgo de inestabilidad eléctrica y de ocasionar arritmia luego de su colocación en el organismo.

#### Limitaciones actuales y estrategias de investigación

Varios aspectos deben ser mejorados en términos de complejidad y función del miocardio creado por biotecnología; en primer lugar debe disponerse de un amplio número de miocitos, además debe mejorarse la supervivencia de estas células en los ambientes tridimensionales, se debe incrementar el tamaño de estas estructuras y, finalmente, el miocardio generado debe tener fuerza de contracción suficiente. El estadio que sigue a la mitosis y la elevada sensibilidad a la hipoxia de los miocitos cardíacos son obstáculos principales en la preparación de estas estructuras y, por lo tanto, es difícil pensar que las células cardíacas que se obtienen por biopsia puedan constituir una fuente apta. Las células precursoras cardiogénicas son una alternativa, prácticamente ilimitada. Debido a la poca supervivencia de estas células y la deficiencia para la siembra deberían, sin embargo, introducirse modificaciones genéticas que las protejan de la apoptosis. Otra opción consiste en la utilización de factores de crecimiento.

#### Células precursoras en la construcción del tejido cardíaco

Las células progenitoras embrionarias y adultas pueden dar lugar a miocitos funcionales cardíacos y podrían representar una fuente celular importante para la creación de tejido cardíaco. Las células precursoras embrionarias (CPEm) derivan de la masa de células internas del blastocisto y pueden diferenciarse en tres capas germinales, entre ellas miocitos cardíacos mesodérmicos. Cabe mencionar, sin embargo, que las líneas de CPEm murinas o de seres humanos no tienen la misma capacidad de diferenciación. La manipulación celular es otro factor que determina el rendimiento final. En este contexto, recientemente se ha visto que el tratamiento con ciertos factores, entre ellos, proteínas morfogénicas óseas, factor básico de crecimiento fibroblástico y ocitocina, mejoran la obtención de células cardíacas a partir de CPEm. Aun así, no existe acuerdo en los protocolos a utilizar ni en los mecanismos preferidos para la inducción de la cardiogénesis. Sin embargo, no existen dudas de que a pesar de estas limitaciones, la diferenciación cardíaca es un fenómeno posible a partir de las CPEm.

En los últimos años varios grupos de investigación identificaron células precursoras adultas (CPAd) con capacidad cardiogénica, fundamentalmente a partir de observaciones histológicas. No obstante, se discute acerca de la capacidad de las células precursoras circulantes para originar miocitos. Aun así, las células progenitoras representan la única fuente promisoría para la obtención de células cardíacas con propósitos clínicos en el futuro cercano ya que tanto las CPAd como las CPAd podrían generar, en teoría, la cantidad suficiente de células como para reparar una zona de miocardio infartado.

### Manipulación genética para inducir la formación de miocardio en biotecnología

Ciertas modificaciones genéticas pueden asociarse con mayor potencial de regeneración al rescatar las células de la apoptosis. Cualquier abordaje debería, sin embargo, tener influencia sobre la cantidad de células en el miocardio *in vitro* y luego de ser trasplantado: debe ser un proceso controlado para evitar el crecimiento tisular excesivo y la posible formación de tumores. Este efecto podría lograrse con la introducción de transgenes «condicionales» que sólo se activen cuando resulte necesario. Los primeros experimentos en este sentido realizados en animales no produjeron, sin embargo, resultados alentadores. Alternativamente podrían introducirse o bloquearse reguladores celulares y mediadores principales de apoptosis, entre ellos, el gen de retinoblastoma (Rb), ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas, telomerasa, p53 y p38, pero el riesgo de crecimiento celular ilimitado siempre está presente. Una posible forma de interrumpir el crecimiento excesivo podría ser a través de la introducción de transgenes que permiten la activación dirigida de genes suicidas en células que perdieron el control del crecimiento. En el ámbito de las células precursoras sería esencial controlar la expresión de ciertos genes, tales como Nanog, Oct 3/4, Rex-1 y Sox. El gen suicida por excelencia (por ejemplo, la timidina quinasa) debería actuar solamente sobre las células que expresan dichos genes para que no se afecten los miocitos adyacentes.

### Promoción del crecimiento y factores de supervivencia celular

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), la insulina y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) mejoran el rendimiento contráctil de los preparados de células cardíacas como consecuencia de la estimulación del crecimiento hipertrófico, la diferenciación de los miocitos y el aumento de la supervivencia de las células. Posiblemente la insulina y el IGF-1 actúen mediante la activación de la vía Akt-quinasa antiapoptótica. Sin embargo, estudios futuros deberán determinar la concentración exacta de estos factores de crecimiento y el momento oportuno para ser utilizados. Un hecho adicional es que habitualmente la fuente de dichos factores es suero heterólogo, una situación que no es compatible con su aplicación en seres humanos.

### Inducción de la vascularización

El tamaño máximo de los preparados depende esencialmente del oxígeno y del aporte de nutrientes. La perfusión *in vitro* puede mejorar el aporte metabólico y puede lograrse mediante angiogénesis o vasculogénesis; en este último caso es necesario el agregado de células progenitoras endoteliales. Llamativamente, los EHT forman capilares primitivos bajo las condiciones estándar de cultivo, un proceso aun más notable cuando se utilizan poblaciones celulares cardíacas mixtas con un amplio porcentaje de otras células. Posiblemente los macrófagos tengan un papel importante en este sentido al producir factores de crecimiento angiogénico o al degradar la matriz extracelular y generar «agujeros» que posiblemente luego sean llenados con células endoteliales que forman capilares nuevos. Sin embargo, todavía no se sabe si este proceso puede controlarse de manera tal que se forme una red capilar definida. Lamentablemente los macrófagos también son una fuente de factores que suprimen la

formación de vasos y que pueden ser nocivos para la evolución del tejido cardíaco desarrollado por ingeniería.

### Reparación con músculo cardíaco artificial

La función y la estructura del tejido creado *in vitro* deben persistir una vez que es implantado; además deben establecerse los contactos eléctricos y mecánicos. En este proceso es esencial el aporte óptimo de oxígeno y de nutrientes. Además, los injertos no deben ser rechazados por el receptor para lo cual deben estar formados exclusivamente de material no inmunogénico: células autólogas.

### Acoplamiento mecánico y eléctrico

Las células miocárdicas se conectan mecánicamente mediante discos intercalados que contienen uniones adherentes compuestas por varias moléculas, entre ellas cadherinas, desmoplaquinas y placoglobinas. Las conexiones de cadherinas se realizan antes de la formación de las uniones que participan en los contactos eléctricos y la pérdida de esta proteína se asocia con falta de integridad estructural y deficiencia de la conducción. Varios grupos mostraron las uniones adherentes y las que intervienen en la conducción eléctrica en el miocardio artificial pero existen menos indicios de una integración adecuada entre este miocardio y el tejido del huésped: el acoplamiento parece menos organizado que el que ocurre entre las células en el miocardio sano. Más aun, la demostración histológica de cadherina o de otras proteínas de unión no es suficiente para garantizar un adecuado acoplamiento mecánico-eléctrico y deben aplicarse otros métodos tales como el mapeo epicárdico óptico o eléctrico, la iontoforesis con colorantes permeables o la excitación molecular con dos fotones. Otro punto a considerar es si la integración eléctrica se asocia con estabilidad eléctrica. Por el momento, los modelos de pequeños animales disponibles en la actualidad no son aptos para evaluar este punto porque la frecuencia cardíaca basal en ratones es mucho mayor que la frecuencia cardíaca espontánea de todos los preparados tisulares. Por este motivo, los implantes no generan arritmia cuando son colocados en el huésped animal correspondiente. También es posible que el preparado no sea capaz de excitar el miocardio del receptor. De hecho, este retraso –inclusive bloqueo de la conducción– por desacople entre la corriente y la carga ha sido demostrado y recientemente se observó algo similar después del implante de EHT en miocardio infartado. En este caso, el EHT se activó por el miocardio nativo sin una demora notoria. La activación retrógrada del miocardio rara vez ocurrió. Por lo tanto, clínicamente, los animales que recibieron injertos EHT no presentaron un incremento importante de los episodios de arritmia.

### Vascularización *in vivo*

Se ha visto que el miocardio creado por biotecnología sobrevive después de ser implantado en corazones sanos e infartados, en peritoneo y en tejido subcutáneo. Los EHT se vascularizan rápidamente después del implante, probablemente en virtud de las concentraciones elevadas de VEGF-A. No obstante, sería preferible utilizar injertos prevascularizados o de lo contrario conectar el lecho vascular de los injertos a la circulación del receptor en el momento de la cirugía.

### Prevención del rechazo

Todos los experimentos se realizaron en presencia de inmunosupresores o en animales con deficiencia inmunitaria. Si bien la supresión inmunitaria parece clínicamente aceptable, tal como ocurre en el ámbito de otros trasplantes, sin dudas siempre es preferible el uso de tejidos autólogos y en este caso posible, mediante la aplicación de CPAd o de EPEm derivadas de la masa celular interna a partir de blastocistos obtenidos por transferencia nuclear somática. Obviamente, el uso de CPAd genera menos controversia en términos éticos que el último abordaje, pero por el momento las CPAd representan la fuente más importante para obtener grandes cantidades de células cardíacas.

En la obtención de miocardio autólogo por clonación nuclear todavía deben responderse numerosos interrogantes, entre ellos, en relación con la fuente de los oocitos, con la inestabilidad epigenética de los clones, con la generación de células que tienen ADN mitocondrial y que por ende son genómicamente quiméricas y en relación con la aplicabilidad a los seres humanos.

### Requisitos legales

Aunque es muy posible que en poco tiempo se disponga de tejidos cardíacos humanos, su aplicación clínica todavía es lejana. De hecho, hasta la fecha todos los procedimientos de preparación consisten en la utilización de materiales (matrices y sueros) no humanos; además existe preocupación por la capacidad potencial de las células precursoras de formar tumores. La seguridad y la eficacia de los preparados no se determinaron en amplios estudios animales y por el momento hay regulaciones legales que limitan el uso de las CPEm a las líneas registradas en los *National Institutes of Health*. Por su parte, la mayoría de las líneas de células precursoras se cultivó en fibroblastos murinos, irreversiblemente contaminados con virus y ADN xenogénico. Por último, las CPEm son genéticamente inestables por lo que su aplicabilidad *in vivo* es impredecible. Todos estos puntos deben ser aclarados antes de que se permita la utilización de estos tejidos en el hombre.

### ¿Qué pacientes pueden beneficiarse a partir de esta metodología?

Por el momento, todo indica que el trasplante de corazón seguirá siendo durante mucho tiempo la terapia de elección en pacientes con corazón insuficiente. No obstante, el número de donantes no cubre las necesidades actuales si se tiene en cuenta un índice de mortalidad mensual del 2% al 50% en la amplia lista de espera de los países de Europa. En la población pediátrica la situación es más compleja aún. En este sentido, la tecnología comentada tiene la misión no sólo de atender las necesidades no cubiertas en la actualidad por la medicina del trasplante sino de brindar soluciones para los múltiples enfermos que no son candidatos para trasplante. La reconstrucción miocárdica en niños es un claro ejemplo. De hecho, comentan los autores, los defectos cardíacos son malformaciones muy comunes en los recién nacidos y no todas requieren cirugía. Sin embargo, los individuos que nacen con un único ventrículo o con defectos del tabique interauricular o interventricular pueden beneficiarse con una reconstrucción quirúrgica con miocardio creado *in vitro*. Idealmente, los parches biológicos deberían crecer simultáneamente con el crecimiento fisiológico para que no se requieran futuras intervenciones. Los primeros estudios deberán evaluar la capacidad del músculo artificial para restaurar la contractilidad del miocardio después del infarto o para reemplazar la pared del miocardio.

Sin duda, en el mejor de los escenarios posibles, estos abordajes quedarán limitados a los países industrializados ya que los costos globales ocasionados por esta estrategia de tratamiento son muy elevados. No obstante, si se pudiera disponer de material autólogo para injerto, el gasto total podría reducirse considerablemente, ya que se evitaría la internación prolongada de los enfermos en lista de espera para trasplante y la inmunosupresión prolongada de los que finalmente son sometidos a trasplante.

### Conclusión

La metodología comentada surge, sin duda, como una estrategia sumamente interesante; en caso de resultar exitosa podría salvar muchas vidas, de pacientes con patologías incurables, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, una de las principales causas de muerte en los países industrializados y en las poblaciones de edad avanzada. Sin embargo, la creación de un corazón «artificial» no parece posible en el futuro cercano; en cambio, todo indica que la investigación avanzó notablemente y que pronto podrá restaurarse la función del miocardio infartado mediante un injerto creado *in vitro*. Los

niños que nacen con malformaciones congénitas representan otra población particularmente apta para beneficiarse con esta estrategia. En definitiva, la utilización de tejido cardíaco desarrollado por biotecnología parece una alternativa atractiva al trasplante cardíaco y a otras intervenciones destinadas a rehabilitar el órgano, concluyen los expertos.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/dato/dat050/06o24009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o24009.htm)

## 4 - Controversias en Cardiopatía Isquémica Estable

*Commerford PJ, Gersh BJ y Opie LH*

Cardiovascular Diseases and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.; Hatter Institute for Heart Research, Cape Heart Centre; Department of Medicine, University of Cape Town Medical School; Ciudad del Cabo, Sudáfrica

*[Controversies in Stable Coronary Artery Disease]*

**Lancet** 367(9504):69-78, Ene 2006

---

*Revisión de la información actualizada sobre angina crónica estable respecto de los factores de riesgo, el tratamiento médico y la comparación entre éste, la angioplastia y la cirugía.*

---

La cardiopatía isquémica se inicia con la acción de múltiples factores de riesgo sobre el endotelio, y progresa a la formación de células espumosas subintimales, ateroma y enfermedad coronaria difusa. Los autores revisaron tres aspectos fundamentales sobre la estrategia para la cardiopatía isquémica estable: la investigación de los factores de riesgo, el tratamiento farmacológico y las intervenciones médicas o quirúrgicas.

### Factores de riesgo

Los siete factores de riesgo convencionales en el estudio Framingham son edad, sexo, presión arterial, niveles de colesterol total y asociado a HDL (HDLc), hábito de fumar, intolerancia a la glucosa e hipertrofia ventricular izquierda. Las guías europeas incluyen sólo cinco, edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol total y tabaquismo. Para los pacientes con angina estable solamente el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y de la dislipidemia recibe recomendación de nivel A por las autoridades de los EE.UU., mientras que las recomendaciones de las autoridades europeas se dirigen al estilo de vida, aspirina y estatinas.

En realidad, los estudios Framingham e INTERSALT demostraron que un número restringido de factores de riesgo fueron responsables de la gran mayoría de los infartos agudos de miocardio (IAM), lo que relega a otros factores a un segundo plano. En el INTERSALT, nueve factores de riesgo fueron responsables del 90% o más del riesgo atribuible poblacional (RAP). Los siguientes cinco factores se relacionaron con el 80% del RAP: relación apolipoproteína B/A anormal (como estimación de la relación LDL/HDL), tabaquismo, diabetes, antecedentes de HTA y obesidad abdominal, medida como la relación cintura-cadera. Esta última relación mostró una asociación más estrecha con el IAM que el índice de masa corporal. En este estudio también se encontró que el estrés se relaciona con el IAM.

Los factores con propiedades protectoras fueron el consumo de frutas y vegetales, la actividad física regular y el consumo moderado de alcohol. En la práctica habitual, existen pacientes con cardiopatía isquémica con pocos factores de riesgo conocidos, lo cual puede indicar cambios genéticos en las enzimas que regulan la inflamación y el estrés oxidativo. El síndrome metabólico es una afección controvertida, y se

cuestiona su existencia en sociedades de diabetes de los EE.UU. y Europa. La *American Heart Association* (AHA) y la *International Diabetes Federation* (IDF) concuerdan en que para su diagnóstico se requieren tres o más de los siguientes hallazgos: aumento de la cintura abdominal, HDLc bajo, HTA, aumento de los triglicéridos y glucemia en ayunas de 5.6 mmol/l o más. Este síndrome incrementa el riesgo cardiovascular en 1.5 a 3 veces y el riesgo de diabetes en 3 a 5 veces. En opinión de los autores, se debe considerar el diagnóstico del síndrome en todo paciente con angina. Para el tratamiento, la pérdida de peso y el ejercicio son más efectivos que la metformina.

Actualmente se considera la diabetes tipo 2 como un equivalente de enfermedad cardiovascular. En el estudio DECODE la concentración de glucosa luego de 2 horas de sobrecarga se relacionó más claramente con la mortalidad cardiovascular que la glucemia en ayunas. La razón puede estar relacionada a la disfunción microvascular asociada con los niveles elevados de glucosa posprandial. Por lo tanto, en los individuos con diabetes, tanto la disfunción macrovascular como la microvascular pueden contribuir a la sintomatología anginosa. Por otro lado, el control de la glucemia debería mejorar la evolución cardiovascular en estos pacientes, como se comunicó respecto de la pioglitazona en sujetos que recibían metformina, sulfonilurea o ambas.

Con más frecuencia se concibe la enfermedad coronaria como un proceso inflamatorio. Se ha comunicado que la proteína C-reactiva (PCR), sobre todo la ultrasensible, es un marcador independiente de riesgo cardiovascular que predice eventos futuros.

Otro marcador, el péptido natriurético cerebral (BNP) también es un predictor de mortalidad a los 5 años en la angina crónica estable (ACE), del 5% en el primer cuartil al 33% en el cuartil superior.

La separación de la PCR ultrasensible de los factores de riesgo tradicionales puede ser difícil. Los pacientes con concentración de LDL relativamente normal y PCR ultrasensible elevada pueden requerir tratamiento con estatinas.

Respecto de los cambios en el estilo de vida, la dieta mediterránea, de acuerdo con sus componentes y propiedades, puede reducir la progresión de la enfermedad coronaria, si bien no se ha estudiado su efecto sobre la mejoría de la angina. En resumen, las dietas deben contener baja cantidad de sodio y de grasa, con altas cantidades de vegetales. El consumo moderado de alcohol produce una reducción estimada de la mortalidad de cerca del 20%.

La mejoría del estrés, la meditación y la psicoterapia permanecen como métodos controvertidos para el tratamiento de la enfermedad coronaria. En la actualidad y dado que el estrés psicosocial ha emergido como un factor de riesgo mayor para infarto de miocardio, se necesitan investigaciones más profundas.

Si bien el incremento de la actividad física permanece como una recomendación estándar para el tratamiento de la angina de esfuerzo, no se ha establecido ningún programa basado en la evidencia para el entrenamiento físico. Tampoco se demostró que el suplemento con vitaminas o antioxidantes tenga efecto sobre la evolución, la prevención o el tratamiento de la cardiopatía isquémica estable.

El tabaquismo pasivo breve y repetido es perjudicial, con efectos tan intensos como del 80% al 90% de los observados en los fumadores crónicos activos.

### Tratamiento médico

Los pacientes con ACE deben ser tratados con estatinas. Los beneficios de estos fármacos son proporcionales a la reducción del LDLc, especialmente en la prevención secundaria y en los pacientes con diabetes. Existen tres estrategias posibles: (1) tratar para alcanzar una concentración objetiva de LDL, (2) dosis bajas estandarizadas, como en algunos estudios con atorvastatina, y (3) tratar para alcanzar una reducción del LDLc a los 5 años de 1.0 a 1.5 mmol/l. La última estrategia

puede reducir la incidencia de eventos mayores del 20% al 33%, independientemente de la concentración inicial de colesterol.

El ezetimibe es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol que puede ayudar para alcanzar los objetivos de LDLc.

La concentración baja de HDLc es un factor de riesgo reconocido y una parte integral del síndrome metabólico. El ácido nicotínico y los fibratos incrementan el HDLc en 16% y 10%, respectivamente. Las medidas en el estilo de vida que aumentan en forma modesta el HDLc son el ejercicio, el consumo moderado de alcohol y las almendras. Se puede alcanzar un gran incremento del HDLc, del 50% al 100%, con los nuevos inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), que se están evaluando en combinación con estatinas.

Los autores opinan que se debe utilizar estatinas para el descenso de las LDL, lo que debe guiar el tratamiento. Si los recursos son escasos, cualquier reducción de las LDL es mejor que ninguna. Con respecto a los bajos niveles de HDLc, en el síndrome metabólico se prefiere la utilización de fibratos.

Los beneficios de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) dependen del perfil de riesgo. La mayor protección fue dada por el ramipril en el estudio HOPE, en el cual más de la mitad de los participantes tenía angina estable. En todos los pacientes se debe considerar la utilización de un IECA, con muchas indicaciones en la enfermedad coronaria y en las patologías asociadas, incluidas IAM previo, disfunción ventricular, neuropatía diabética y resistencia a la insulina.

Los betabloqueantes evitan la angina, pero no se informó que confieran protección contra las complicaciones potencialmente mortales, excepto luego de IAM y en la insuficiencia cardíaca. Es segura la utilización de betabloqueantes y bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos para el tratamiento de la angina. En opinión de los autores, se prefiere bloqueantes cálcicos cuando el mantenimiento de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio es el principal objetivo en pacientes con angina leve. Los betabloqueantes son esenciales en pacientes con IAM previo, fracción de eyección baja o enfermedad coronaria de múltiples vasos con riesgo de insuficiencia cardíaca. Al combinarse, esos fármacos brindan eficacia adicional.

### Intervenciones coronarias

La supervivencia al año luego de tratamiento médico, angioplastia o cirugía es similar, con una mayor incidencia de IAM tipo Q y necesidad de procedimientos adicionales para la angioplastia. El tratamiento médico consigue excelente supervivencia pero resulta en una mayor incidencia de angina residual que en los otros grupos. La cirugía es la mejor elección para la enfermedad de múltiples vasos. Sin embargo, tales comparaciones son imprecisas debido a la continua mejoría en los tres tipos de tratamiento. Actualmente existe una tendencia a la mayor utilización de la angioplastia, aun en individuos asintomáticos o con síntomas leves. Un metaanálisis reciente no encontró beneficios del procedimiento sobre el tratamiento médico. Los eventos recurrentes casi siempre se deben a la progresión de la enfermedad más que a reestenosis. Los *stents* liberadores de drogas pueden ser efectivos si el costo no es importante o en grupos de alto riesgo.

En la lesión de tronco, debido a los resultados no satisfactorios de la angioplastia, esta condición ha sido del dominio de la cirugía.

Los autores opinan que para la ACE la angioplastia no está indicada como un procedimiento de urgencia, pero frecuentemente se indica si el paciente empeora su clase funcional o si la medicación antiisquémica produce efectos adversos. Con tratamiento médico intensivo la intervención se puede demorar con pocos efectos adversos. No existe evidencia que apoye que todos los pacientes con ACE necesitan angioplastia, excepto para mejoría de los síntomas.

Tanto la cirugía como la angioplastia son muy efectivas para el alivio de los síntomas. Existe evidencia que apoya que la

cirugía ofrece beneficios a largo plazo en la supervivencia, los cuales son mayores en pacientes con enfermedad grave. Comparada con la angioplastia, la cirugía se asoció con menor mortalidad a los 5 años, menos angina y menor cantidad de procedimientos de revascularización. Los pacientes más beneficiados son los que tienen enfermedad de 2 o 3 vasos. Un factor importante asociado al puente cardiopulmonar es el relacionado con la pérdida cognitiva. A pesar de los riesgos potenciales de la bomba y del clampeo aórtico, no hay evidencia que apoye que la cirugía con circulación extracorpórea es mejor que la cirugía sin ella. La mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria tienen enfermedad vascular difusa que influye en el pronóstico, independientemente de la estrategia de tratamiento elegida. En opinión de los autores y en vista de los beneficios de la cirugía en la supervivencia, la controversia real es por qué los pacientes con síntomas y anatomía con beneficios probados con cirugía todavía son derivados para angioplastia.

### Conclusiones

La angina crónica estable es una de las presentaciones más frecuentes de la cardiopatía isquémica. Las tres controversias más importantes se refieren al tratamiento de los factores de riesgo, al tratamiento farmacológico y a la intervención. El concepto de que los betabloqueantes son protectores de eventos futuros puede ser discutible. Respecto de las estatinas, el beneficio absoluto depende del riesgo absoluto de los pacientes. La angioplastia coronaria puede mejorar los síntomas sin ventajas sobre la supervivencia respecto del tratamiento médico. La información existente favorece a la cirugía para los individuos con lesiones de 2 o 3 vasos. De este modo, la angina de esfuerzo requiere un abordaje integral, cambios en el estilo de vida y un tratamiento ajustado al paciente individual.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o27003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o27003.htm)

## 5 - Consecuencias de la Depresión en los Pacientes Hospitalizados con Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Koenig H

Department of Psychiatry, Duke University Medical Center; Geriatric Research, Education, and Clinical Center, Veterans Administration Medical Center, Durham, EE.UU.

[*Depression Outcome in Inpatients with Congestive Heart Failure*]

**Archives of Internal Medicine** 166(9):991-996, May 2006

*La gravedad de la insuficiencia cardíaca congestiva sólo modificaría levemente el curso del cuadro depresivo mayor o menor. Por lo tanto, es improbable que mediante el tratamiento de la afección cardíaca los síntomas depresivos mejoren.*

La insuficiencia cardíaca congestiva es la causa de hospitalización más frecuente entre los adultos de más edad, para quienes la frecuencia de depresión mayor es del 17% al 37% y la de depresión menor, del 16% al 22%. La depresión mayor ocasiona la cuarta parte de los gastos relacionados con la insuficiencia cardíaca congestiva y acarrea un aumento de la mortalidad de 4 veces en los casos más graves. Es útil evaluar si la depresión que presentan los pacientes hospitalizados representa un mecanismo temporario de adaptación o un cuadro persistente. Se sugirió que la depresión se relaciona con la gravedad de la afección cardíaca y que remite una vez que ésta es tratada en forma adecuada. Existen pocos estudios acerca de los factores que influyen

sobre el curso de la depresión en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva luego del alta hospitalaria. Además, la información referida a los sujetos internados es muy escasa, por lo cual no se sabe en qué medida necesitan una atención psiquiátrica o tratamiento específicos.

Los factores predictivos de la evolución de la depresión pueden relacionarse con la vulnerabilidad, los estresantes situacionales vinculados o no con la salud, los recursos de apego como el apoyo social y el tratamiento antidepressivo. Entre los indicadores sociodemográficos de vulnerabilidad se incluye la menor edad, el sexo femenino y el nivel más bajo de ingresos y educación. En cuanto a los indicadores psicológicos se mencionan la gravedad de la depresión, los trastornos psiquiátricos comórbidos y los antecedentes personales o familiares.

Con respecto al tratamiento, se informó que entre el 16% y el 26% de los pacientes con depresión que padecen insuficiencia cardíaca congestiva reciben fármacos antidepressivos. También, se comunicaron resultados positivos con la psicoterapia; no obstante, existen discusiones al respecto. El objetivo del presente estudio fue evaluar el curso y los factores predictivos del lapso transcurrido hasta la remisión de los síntomas en los pacientes con depresión mayor o menor que también padecen insuficiencia cardíaca congestiva.

### Pacientes y métodos

Los pacientes evaluados se hallaban internados en el *Duke University Medical Center* y en 3 hospitales comunitarios cercanos. Los criterios de inclusión fueron edad mayor o igual a 50 años, diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva y de depresión mayor o menor y un puntaje de al menos 22 en el *Mini Mental State Examination*, entre otros. Para identificar el cuadro depresivo de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) se aplicó la *Structured Clinical Interview for the DSM-IV Axis I Disorders*.

Se evaluaron los indicadores sociodemográficos y psicológicos de vulnerabilidad. La gravedad de la depresión se estimó mediante la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS). Además, se evaluaron los antecedentes de depresión y psiquiátricos en general tanto personales como familiares mediante la *Duke Depression Evaluation Schedule*. Para detectar los factores estresantes situacionales se aplicó la *Cumulative Illness Rating Scale*. También se evaluaron las enfermedades clínicas comórbidas de acuerdo con la novena revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-9). Por último, el funcionamiento psicológico se estimó mediante el *Duke Activity Status Index*.

Para examinar la enfermedad cardíaca se aplicó el *Chronic Hearth Failure Questionnaire*, que permite apreciar el nivel de disnea y fatiga. Además, los pacientes fueron evaluados de acuerdo con la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) mediante la *Specific Activity Scale*. Finalmente, para estimar los recursos de apego se utilizó el *Duke Social Support Index*.

En lo que se refiere a los tratamientos antidepressivos, la administración de fármacos y psicoterapia tanto actual como pasada se evaluó mediante la entrevista a los pacientes. Además se efectuó una revisión de los registros médicos y se estimó la intensidad del tratamiento antidepressivo en términos de tipo de droga, dosis y duración. Los cambios en el cuadro depresivo fueron detectados mediante entrevistas realizadas a las 6, 12, 18 y 24 semanas luego de la evaluación inicial. El curso de la depresión se evaluó retrospectivamente mediante la *Longitudinal Interval Follow-up Evaluation*.

### Resultados

Participaron del estudio 247 sujetos con depresión menor y 157 con depresión mayor. El 90.2% de los pacientes se hallaban en las categorías III o IV de acuerdo con la clasificación de la NYHA. En lo que se refiere al deterioro debido a la afección cardíaca, el 92.1% de los participantes

presentaron cuadros de gravedad moderada a extrema. Una de las condiciones médicas comórbidas más frecuentes fue la enfermedad pulmonar crónica.

De acuerdo con los resultados de la evaluación inicial, los pacientes con depresión menor y mayor habían presentado síntomas depresivos durante 17 y 20.8 semanas, respectivamente. Los síntomas remitieron en el 64% de los sujetos con depresión menor dentro de las 11.3 semanas de seguimiento, con un tiempo medio hasta la remisión de 5.4 semanas. En cuanto a los pacientes con depresión mayor, el 47.8% alcanzó la remisión dentro de las 20.2 semanas de seguimiento. El período medio transcurrido hasta la remisión fue de 11.7 semanas. Los sujetos con depresión menor presentaron una tendencia significativamente superior a lograr la remisión en comparación con aquellos con depresión mayor al limitar el período de seguimiento a 3 meses.

Los pacientes con depresión menor que alcanzaron la remisión más rápidamente eran más jóvenes, presentaban enfermedad orgánica y depresiva de menor gravedad, mejor estado físico, menor cantidad de comorbilidades y no tomaban antidepresivos. Solamente la gravedad de la depresión y la comorbilidad resultaron ser factores predictivos independientes y significativos del tiempo transcurrido hasta la remisión. Además, se observó una disminución de la velocidad de recuperación a medida que el puntaje de la HDRS y del *Charlson Comorbidity Index* aumentaba.

Entre los pacientes con depresión mayor, las características que predijeron una remisión más rápida fueron la menor edad, la ausencia de antecedentes de depresión y el cuadro depresivo menos grave, el sexo masculino y la menor cantidad de comorbilidades médicas. No obstante, el único factor predictivo significativo e independiente fue la gravedad de la depresión. El aumento del puntaje de la HDRS, la mayor edad, el antecedente de depresión, el sexo femenino y las enfermedades comórbidas se relacionaron con un aumento del tiempo transcurrido hasta la remisión.

El 26.4% de los pacientes con depresión menor y el 44.6% de los que padecían depresión mayor recibieron fármacos antidepresivos durante 2.3 y 2.4 años, respectivamente. No obstante, este tratamiento no modificó, o incluso empeoró, el curso de la depresión. En comparación con los sujetos que no recibieron antidepresivos, los pacientes tratados con estas drogas presentaron un episodio más duradero y grave. Muchos habían tomado el mismo medicamento durante más de 2 años pero rara vez recibieron asesoramiento psiquiátrico durante la internación.

## Discusión

Entre los pacientes con depresión menor se observó que el 64% alcanzó la remisión del cuadro dentro de los 3 meses, con un tiempo medio de 5.4 semanas. Entre los individuos con depresión mayor la remisión fue alcanzada en 6 meses por el 48%, con un tiempo medio de 11.7 semanas. Al limitar el seguimiento a 3 meses, la remisión fue más rápida y frecuente entre los pacientes con depresión menor en comparación con aquellos con depresión mayor.

Entre las características que influyen sobre la remisión de los sujetos con depresión menor se menciona la presencia de cuadros depresivos más leves y de una cantidad inferior de comorbilidades. Además, la remisión fue más rápida entre los pacientes más jóvenes, con un mejor estado físico y que no tomaban antidepresivos. Es decir, tanto el grado de vulnerabilidad como el grado de estrés influyen en la velocidad de la remisión. Con respecto a los pacientes con depresión mayor, la velocidad de remisión se asoció con una menor edad, sexo masculino, ausencia de antecedentes de depresión y menor cantidad de comorbilidades.

La depresión crónica sería más frecuente en los pacientes de mayor edad. Además, el inicio de la depresión a una edad avanzada dificultaría la recuperación. Los sujetos más jóvenes que presentan insuficiencia cardíaca congestiva y depresión tendrían una flexibilidad cognitiva que favorecería el afrontamiento de situaciones estresantes relacionadas con la

salud. Entre los pacientes de mayor edad, en cambio, la hipoxemia de larga data provocada por el compromiso de la función cardíaca conduciría a un mayor número de casos de depresión crónica.

El estrés ocasionado por los disturbios en la salud física tendría un impacto menor sobre el curso de la depresión mayor en comparación con la depresión menor. Además, la gravedad de la enfermedad orgánica tendría un efecto de pequeña magnitud sobre los resultados del tratamiento de la depresión mayor. De acuerdo con los resultados del presente estudio, éste no provocó una disminución del tiempo transcurrido hasta la remisión.

No existe mucha información acerca de la efectividad de la administración de antidepresivos a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. No obstante, existen estudios en curso que brindarán información útil al respecto. Entre las causas de la falta de eficacia del tratamiento antidepresivo, los autores mencionan que los pacientes tratados eran los que presentaban los cuadros más graves y crónicos, ya que habían recibido antidepresivos durante años. La resistencia a la terapia también podría haber influido sobre los resultados.

## Conclusión

La gravedad de la insuficiencia cardíaca congestiva sólo modificó levemente el curso del cuadro depresivo mayor o menor. Por lo tanto, es improbable que mediante el tratamiento de la afección cardíaca los síntomas depresivos mejoren. Se debería prestar atención al tipo de depresión. En general, la depresión menor se relaciona en mayor medida con la condición clínica actual del paciente y, especialmente en los individuos más jóvenes, con pocas comorbilidades y síntomas más leves, y remite luego del alta hospitalaria. Por lo tanto, sería razonable reevaluar el cuadro depresivo posteriormente, durante el seguimiento.

En los pacientes con depresión mayor, en cambio, el cuadro se relacionaría con la vulnerabilidad individual y es menos probable que remita rápidamente luego del alta. Por lo tanto, en estos casos debe considerarse el tratamiento antidepresivo, especialmente ante un paciente de sexo femenino, edad más avanzada, con síntomas más graves o antecedentes de depresión. Si los pacientes ya reciben tratamiento y los resultados no son favorables es recomendable efectuar una consulta psiquiátrica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06921014.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06921014.htm)

## 6 - Resistencia a la Insulina y Aterosclerosis

Osman N, Dart AM, Nigro J y Little PJ

Cell Biology of Diabetes Laboratory, Baker Heart Research Institute; Central and Eastern Clinical School, Alfred Hospital, Melbourne, Australia

[*Insulin Resistance and Atherosclerosis*]

**Endocrine Reviews** 27(3):242-259, May 2006

---

*En presencia de resistencia a la insulina, la vía de señalización de las MAP quinasas responde normalmente a la insulina en células vasculares, con estímulo de la migración y proliferación celular, lo que conduce a aterosclerosis.*

---

La diabetes tipo 2 (DBT2) se caracteriza por niveles elevados de insulina. La resistencia a la insulina (RI) se agrupa con varios factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), como dislipidemia (DSL), hipertensión arterial e hipercoagulabilidad. Este conjunto de trastornos conforman el síndrome metabólico (SM) (o de RI). El SM se asocia estrechamente con la obesidad, un trastorno en aumento debido al estilo de vida occidental. El

SM incrementa el riesgo de ECV prematura, cuyo sustrato patológico es la aterosclerosis, conocida como enfermedad macrovascular en el contexto de la DBT. La anomalía bioquímica primaria en la mayoría de los casos de DBT2 parece ser la RI, aunque sus causas y efectos no se conocen aún con exactitud.

En un principio se observa hiperinsulinemia y elevación de los ácidos grasos libres (AGL), seguidas de elevación de la glucemia en ayunas o del pico de glucemia plasmática en respuesta a una carga oral de glucosa, con hiperglucemia intermitente y persistente, que conduce a la DBT2.

La RI tiene lugar en tejidos sensibles a la insulina asociados con la homeostasis de la glucosa, como el músculo, el tejido adiposo y el hígado. La presencia de RI en el corazón y en los vasos es controvertida.

La RI parece ser el defecto bioquímico primario subyacente a la actual epidemia de obesidad con ECV y DBT2. La metformina es una biguanida que actúa como sensibilizante a la insulina al reducir principalmente la RI en el hígado y se asoció con resultados beneficiosos en el estudio UKPDS. Las tiazolidindionas, o glitazonas, son ligandos del receptor activado de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR-gamma) que mejoran la RI y tienen acciones vasculares antiaterogénicas directas.

### Aterosclerosis

En la DBT, el compromiso vascular puede ser microvascular (retinopatía y nefropatía) o macrovascular (isquemia coronaria, cerebrovascular y enfermedad arterial periférica). El SM y la DBT2, asociados con RI, aceleran la enfermedad vascular.

Desde el punto de vista macroscópico, la pared de la arteria aterosclerótica se encuentra engrosada y presenta menor elasticidad y luz por la acumulación de lípidos dentro de los macrófagos y la proliferación de células musculares lisas (CML). La estria grasa —el primer depósito de lípidos en la íntima, tanto libres como dentro de los macrófagos— se forma en la niñez y la adolescencia. La lesión evoluciona por el aumento de moléculas de la matriz extracelular. En la parte más profunda de la placa aterosclerótica se producen áreas de necrosis y se acumulan cristales de colesterol y células inflamatorias. La lesión puede avanzar hacia la capa media vascular por erosión de la lámina elástica interna. La placa complicada es la que se ulcera, con la formación del trombo. La rotura de la placa y la trombosis pueden ocluir la luz en forma parcial o total, con la aparición de eventos clínicos, como infarto de miocardio, ictus u oclusión vascular periférica.

### Mecanismos bioquímicos y moleculares

Las tres hipótesis principales de la aterogénesis son: la respuesta a la lesión, la respuesta a la retención y la respuesta oxidativa.

La hipótesis de la respuesta a la lesión, planteada por Russell Ross, señala que la lesión endotelial precede a la migración y proliferación de CML, depósito de lípidos y acumulación de matriz extracelular. Luego se sugirió que el hecho clave que inicia los mecanismos inflamatorios asociados con la aterosclerosis es la disfunción endotelial (DE). El endotelio actúa sobre el tono vascular mediante la síntesis de vasodilatadores (óxido nítrico [NO]) y vasoconstrictores (endotelina 1). El NO además regula la migración y el crecimiento e inhibe la inflamación y la agregación plaquetaria. El endotelio también regula la trombosis mediante la síntesis del factor de Von Willebrand, de inhibidores del plasminógeno y de prostaciclina, que inhiben la agregación plaquetaria. La DE se caracteriza por el desequilibrio entre la vasodilatación, la vasoconstricción y los mecanismos antiagregantes.

La hipótesis de la respuesta a la retención propone que el proceso aterogénico central es la retención y acumulación subendotelial de lipoproteínas por los proteoglicanos de la matriz extracelular. Esto deriva de un experimento en ratones que presentaban expresión de ApoB modificada genéticamente que afectaba la unión de las lipoproteínas de

baja densidad (LDL) a los proteoglicanos. Estos ratones tenían menor frecuencia de aterosclerosis que aquellos con unión normal LDL-proteoglicanos.

La hipótesis de la oxidación sostiene la modificación oxidativa de las LDL, que actúa como estímulo inmunogénico para el reclutamiento de monocitos hacia la pared vascular y la fagocitosis de las LDL oxidadas (LDLox) por los macrófagos. Se cree que la oxidación de los componentes celulares y de las lipoproteínas exacerba la aterosclerosis, aunque ésta es una característica de las lesiones en estadios avanzados.

La adiponectina inhibe la producción de moléculas de adhesión, como integrinas y selectina P, lo cual podría regular el reclutamiento de células inflamatorias hacia la pared vascular.

La agresión (estrés) oxidativa puede inducir reducción de adiponectina, con aumento de la adhesión de los monocitos al endotelio vascular. Además, se determinó la presencia de linfocitos T en las lesiones ateroscleróticas.

La rotura de la placa, secundaria al adelgazamiento y a la rotura de la superficie, se debe tal vez a las metaloproteinasas de la matriz.

### Fisiopatología de la resistencia a la insulina

Los trastornos metabólicos asociados con RI comprenden no sólo hiperglucemia, sino también DSL, hipercoagulabilidad e inflamación. El SM predice niveles más elevados de ECV. La obesidad central es un importante factor subyacente de la RI. La RI en los adipocitos conduce al aumento de la lipólisis y a la liberación de AGL.

Tanto los transportadores de glucosa (GLUT) como la hexocinasa desempeñan un papel crítico en la captación de glucosa en el músculo. La fosforilación de glucosa por la hexocinasa reduce la concentración intracelular de glucosa, lo que crea un gradiente de glucosa hacia el interior de la célula. No obstante, el paso limitante para la síntesis de glucógeno estimulada por insulina son los GLUT4. El aumento de los AGL en plasma puede inhibir el transporte de glucosa y la actividad de la hexocinasa. Esto implica que los ácidos grasos pueden inhibir la señalización del receptor de insulina.

El hígado es el sitio principal de captación y depósito de glucosa (como glucógeno) y de depuración de insulina. La unión de la insulina al receptor en los hepatocitos inhibe la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

La inhibición de la lipólisis por insulina en los adipocitos determina menor aporte de AGL al hígado, con menor glucogenólisis y menor RI hepática. El tejido adiposo almacena AGL como triglicéridos y libera AGL y adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, inhibidor del activador del plasminógeno 1 [PAI-1] y factor de necrosis tumoral alfa [FNT-alfa]). La leptina parece desempeñar algún papel en la RI a través del sistema adrenérgico y por acción tisular directa. La adiponectina, en cambio, tiene correlación inversa con la RI.

### Inflamación, RI y aterosclerosis

Las citoquinas proinflamatorias y las especies reactivas de oxígeno asociadas con la obesidad pueden generar RI periférica y provocar DE, con inicio de la cascada aterosclerótica.

Los marcadores y efectores inflamatorios asociados con RI y ECV son varios e incluyen proteína C-reactiva, adiponectina, FNT-alfa, interleuquinas 6 y 8, factores protrombóticos, moléculas de adhesión, resistina, especies reactivas de oxígeno, homocisteína, entre otros.

### Señalización normal del receptor de insulina en los tejidos metabólicos

El receptor de insulina media la estimulación de la captación de glucosa por los transportadores GLUT4 en el músculo y el tejido adiposo. El receptor de insulina es un receptor de membrana con actividad tirosinquinasa, que fosforila al menos nueve moléculas de señalización intracelular, incluidos los sustratos 1 a 4 del receptor de insulina (SRI). La mayoría de las respuestas parecen estar mediadas por el SRI1 y el SRI2.

La insulina activa, además de la vía de señalización de PI3K (transporte de glucosa por GLUT4), la cascada de las MAP quinasas (MAPK, supervivencia y proliferación celular).

### Señalización de la insulina en el tejido vascular

El factor de crecimiento similar insulina tipo 1 (IGF-1) regula la proliferación, la supervivencia y la diferenciación celular. En presencia de lesión vascular, el IGF-1 activa la vía MAPK, lo que deriva en proliferación y migración celular.

Las principales células implicadas en la aterosclerosis son las células endoteliales, las CML, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos T.

La estimulación de los receptores de insulina (por insulina o IGF) en las células endoteliales activa la vía PI3K, pero a diferencia de lo que ocurre en los tejidos metabólicos, esto aumenta la síntesis de NO, que produce vasodilatación, inhibe la proliferación de CML y la angiogénesis a través del aumento de GMPc. La DE presente en sujetos con RI, DBT2 o SM es en parte resultado de la menor producción de NO. Los efectos antiinflamatorios del NO incluyen la reducción de la expresión de moléculas de adhesión y de la secreción de citoquinas proinflamatorias y los efectos antitrombóticos comprenden la reducción de la adhesión y la agregación plaquetarias.

La activación del receptor de insulina en CML vasculares activa la vía PI3K y de MAPK; esta última inicia eventos proaterogénicos, como proliferación y migración. Numerosos estudios *in vitro* permiten especular que la RI en el tejido vascular provoca la regulación negativa de la vía PI3K sin afectar la vía MAPK, con efectos proaterogénicos.

Además, los macrófagos de ratones con RI expresan mayor número de CD36, un receptor para LDLox. Los macrófagos fagocitan los lípidos vasculares pero no pueden descomponerlos y se transforman en células espumosas que se depositan en el subendotelio y forman parte de la lesión aterosclerótica.

### Señalización anormal en la RI en los tejidos vasculares

En la RI, los AGL provenientes del tejido adiposo estimulan la formación hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), con aumento de las LDL pequeñas y densas y mayor llegada de colesterol a las paredes vasculares y formación de placas.

La DE es uno de los primeros signos de RI. En presencia de RI, la vía PI3K se altera, pero la vía mitogénica de las MAPK en las células endoteliales y CML vasculares permanece intacta y responde normalmente a la insulina, lo que conduce a la aterosclerosis.

### Conclusiones

La causa molecular exacta de la RI aún se desconoce. Los factores clave en la RI son la presencia de obesidad y de un componente genético. Para mejorar la insulinosensibilidad son útiles las tiazolidindionas y la metformina, junto con intervenciones en el estilo de vida. Estas medidas podrían reducir el considerable impacto que tiene la ECV en la actualidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o27006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o27006.htm)

## 7 - Capacidad Aeróbica en Pacientes que Ingresan a Rehabilitación Cardíaca

Ades P, Savage P, Brawner C y colaboradores

Division of Cardiology, University of Vermont College of Medicine, Fletcher-Allen Health Care, Burlington; Henry Ford Hospital, Detroit, EE.UU.

[*Aerobic Capacity in Patients Entering Cardiac Rehabilitation*]

*Circulation* 113(23):2706-2712, Jun 2006

*Los sujetos que sufren eventos coronarios agudos presentan, en el momento de iniciar el programa de rehabilitación cardíaca, una capacidad muy baja para el ejercicio aeróbico, semejante a la que se registra en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave.*

Por lo general, cuando los pacientes inician un programa de rehabilitación cardíaca (PRC) después de un evento cardíaco realizan una prueba de ejercicio limitada por los síntomas. En ésta se mide casi siempre la capacidad para el ejercicio aeróbico máximo (VO<sub>2</sub> pico); sin embargo, también es común que este parámetro se determine en forma indirecta a partir de la carga máxima en la cinta ergométrica. La VO<sub>2</sub> máxima tiene un valor pronóstico significativo en los pacientes con enfermedad coronaria y con insuficiencia cardíaca crónica; además, es útil para diseñar un programa de rehabilitación individualizado, eficaz y seguro para cada enfermo. A pesar de la utilidad mencionada, los valores de VO<sub>2</sub> pico en los pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad coronaria todavía no se establecieron. Estos valores, además de su importancia pronóstica, son útiles para determinar el estado clínico y para que los pacientes encuentren motivación en el PRC. Los principales objetivos de este trabajo fueron establecer los valores de VO<sub>2</sub> pico en los sujetos que ingresan en un PRC según la edad, el sexo y el diagnóstico y crear nomogramas que permitan la conversión de la VO<sub>2</sub> máxima medida o estimada para un paciente individual a un porcentaje de capacidad de ejercicio. Los autores brindan también información sobre la respuesta al entrenamiento físico en un subgrupo de enfermos.

### Métodos

Se evaluaron 2 896 sujetos con un evento cardíaco reciente que requirieron internación, sometidos a una prueba en cinta ergométrica limitada por los síntomas y al análisis de gases en aire exhalado al ingresar en un PRC en Burlington y en Detroit (n: 1 502 y 1 394, respectivamente), entre 1996 y 2004. Se determinó la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, tabaquismo, diabetes).

Los pacientes efectuaron una prueba progresiva de esfuerzo hasta sentirse exhaustos, hasta la aparición de angina o hasta que se presentara depresión del segmento ST de 2 mm o más, hipotensión sintomática, hipertensión o taquiarritmia ventricular o supraventricular sostenida. En los dos centros se aplicó el protocolo de Balke. Se tomó una muestra de aire espirado para medición de gases y se valoró la VO<sub>2</sub> y el cociente de recambio respiratorio (relación entre la producción de dióxido de carbono y el consumo de oxígeno) en el momento de máximo ejercicio. La prueba de ejercicio se efectuó en promedio 52 días después del evento cardíaco índice.

En un subgrupo de enfermos de Vermont (n: 504), la VO<sub>2</sub> pico también se determinó después de completarse los tres meses del PRC, que consistió en 36 sesiones de una hora de ejercicio esencialmente aeróbico durante ese lapso. El ejercicio se realizó a una intensidad correspondiente al 70% a 85% de la frecuencia cardíaca máxima, determinada en condiciones basales.

### Resultados

La cohorte completa estuvo integrada por 2 896 pacientes de 61 años en promedio (28% de sexo femenino). El 71% era



de raza blanca, el 26% de raza negra y el 3%, hispanos o de otras razas. La  $VO_2$  pico fue significativamente mayor en los varones ( $p < 0.0001$ ) y la diferencia se mantuvo aun después de efectuar el ajuste según la edad (los hombres eran sólo ligeramente más jóvenes que las mujeres, 60.6 años en promedio en comparación con 62.3 años). El cociente entre el recambio respiratorio máximo y la  $VO_2$  ( $VCO_2/VO_2$ ) también fue algo mayor en los varones ( $p < 0.05$ ).

La  $VO_2$  pico disminuyó en forma progresiva con la edad en todos los pacientes, entre la tercera y la octava década. Sin embargo, el índice de declinación por año fue mayor en los varones.

Se produjo angina de pecho en el 5% de las pruebas y se asoció con  $VO_2$  pico más bajo en ambos sexos. Hubo depresión del segmento ST de 1 mm o más en los enfermos con electrocardiograma basal normal en el 9% de los procedimientos, pero no se constató asociación con la  $VO_2$  pico. En el 86% de las pruebas de ejercicio, la disnea fue el síntoma que limitó el procedimiento. En el 10% de los casos, el estudio debió interrumpirse por otras manifestaciones, entre ellas dificultad para respirar, depresión del segmento ST de más de 2 mm, angina, arritmia, hipertensión o hipotensión con mareos.

Las categorías de diagnóstico cardiológico tuvieron una asociación sustancial con los valores de  $VO_2$  incluso después del ajuste por la edad. Los hombres con antecedente de intervención percutánea (PCI) sin infarto de miocardio presentaron los valores más altos de  $VO_2$  pico, mientras que los pacientes sometidos a cirugía de derivación con injerto (CABG) tuvieron los valores más bajos, sin diferencias entre las categorías de infarto de miocardio, PCI sin infarto o angina inestable con tratamiento médico.

Entre las mujeres, las pacientes con historia de CABG también tuvieron los valores más bajos de  $VO_2$  pico, sin diferencias entre las categorías diagnósticas de infarto, angina con tratamiento médico o PCI sin infarto. Por lo tanto, globalmente, los enfermos sometidos a CABG presentaron valores sustancialmente más bajos de  $VO_2$  respecto de los pacientes con otros diagnósticos.

Se observó una relación entre el lapso transcurrido entre el día de la internación y el de la prueba y los valores de  $VO_2$  pico: un tiempo más prolongado antes de efectuar la prueba se acompañó por una  $VO_2$  pico inferior, un fenómeno atribuible en parte a la edad (la mayor cantidad de días antes de la prueba de ejercicio se correlacionó con mayor edad). El tiempo transcurrido desde la internación fue diferente según el diagnóstico y el sexo: los enfermos sometidos a CABG y con angina tratados médicamente ingresaron después que los pacientes con infarto o con PCI sin infarto. Para cada categoría diagnóstica, el ingreso en las mujeres estuvo retrasado en relación con los varones.

El 62% de los pacientes tenía hipertensión, el 78% presentaba sobrepeso, el 40% era obeso y el 19.4% informó tabaquismo en los dos años previos. Sin embargo, este antecedente no tuvo influencia sobre la  $VO_2$  pico cuando se la determinó en ml/kg/min, pero cuando se la valoró en términos absolutos (l/min) se observó que los sujetos que habían fumado tuvieron valores más bajos que quienes nunca lo habían hecho. La presencia de hipertensión se asoció con menor  $VO_2$  pico ajustada por edad, en todos los pacientes; lo mismo ocurrió en los sujetos con mayor índice de masa corporal y con diabetes.

El uso de bloqueantes beta-adrenérgicos (75% de los pacientes) se asoció en las mujeres con una  $VO_2$  pico más baja, en los varones se observó la misma tendencia. La raza no ejerció ningún efecto, independientemente del sexo.

A partir de los datos, los autores confeccionaron nomogramas que permiten determinar el porcentaje de la  $VO_2$  pico esperada para un sujeto que realiza una prueba de ejercicio al ingresar en un PRC según el sexo, la edad y el diagnóstico; presentan los datos separados para hombres y mujeres y para pacientes sometidos a CABG así como para aquellos de grupos no quirúrgicos (infarto, angina con tratamiento médico y PCI sin infarto). Asimismo, desarrollaron

un nomograma que permite realizar la conversión de los Met pico estimados a la  $VO_2$  pico de manera de poder calcular este último valor cuando no es posible realizar análisis de gases en aire exhalado.

La  $VO_2$  pico se determinó en 504 pacientes después de completarse las 36 sesiones de entrenamiento aeróbico en el transcurso de tres meses. La  $VO_2$  pico se incrementó un 17% en comparación con los valores basales ( $p < 0.0001$ ). El aumento inducido por el ejercicio fue mayor en los varones (18% y 12%, respectivamente).

## Discusión

La prueba de ejercicio limitada por los síntomas con determinación de la  $VO_2$  se realiza casi siempre antes de ingresar en un PRC porque brinda información pronóstica importante y permite documentar la seguridad de la actividad física e individualizar el programa para cada paciente. La  $VO_2$  se determina en forma directa o indirecta a partir de la capacidad máxima de ejercicio en Met. Sin embargo, a pesar de la realización rutinaria de la prueba de ejercicio antes del PRC, no se dispone de valores de referencia de  $VO_2$  pico y no pueden estimarse a partir de los existentes en nomogramas para pacientes con enfermedad coronaria crónica, porque los eventos coronarios agudos tienen efectos muy importantes que pueden persistir varias semanas. En opinión de los autores, esta investigación es de gran utilidad porque ofrece esa información: valores de referencia de  $VO_2$  para pacientes que han sufrido episodios coronarios agudos recientes. Además, presentan un nomograma que permite la conversión de los Met estimados a  $VO_2$  de manera que el profesional puede determinar la aptitud física del enfermo en relación con la edad, con el sexo y con la categoría diagnóstica.

Un hallazgo importante fue la observación de que la estimación de la carga en Met se asocia con sobrestimación de la  $VO_2$  pico en un 30% en los varones y en un 23% en las mujeres, en comparación con la determinación directa de la  $VO_2$  máxima. Este hecho tiene importancia porque las sesiones del PRC que cubren las empresas de seguros se basa en el estado funcional del paciente medido en Met: se cubren más sesiones en los enfermos menos aptos. La conversión propuesta por los autores corrige esta sobrestimación de los Met con la aplicación de la Ecuación 9 del *American College of Sports Medicine* que no fue desarrollada o validada para sujetos con enfermedad coronaria que ingresan en un PRC.

Los resultados en conjunto mostraron valores bajos de  $VO_2$ , sobre todo en las mujeres. Otros factores, como el diagnóstico cardíaco y la presencia de ciertas variables de riesgo también influyeron en este fenómeno. Se constató además una influencia clara de la edad; la  $VO_2$  descendió alrededor de un 39% en los hombres hacia los 80 años, mientras que en las mujeres el descenso fue menos acentuado. Asimismo, la categoría diagnóstica afectó sustancialmente la  $VO_2$ . En todas las edades y en pacientes de ambos sexos, los sujetos sometidos a CABG presentaron una  $VO_2$  pico ajustada por edad más baja en comparación con los que recibieron tratamiento médico o fueron sometidos a PCI. En los que no sufrieron infarto de miocardio y que tuvieron una PCI el rendimiento en la prueba de ejercicio fue mejor. La presencia de angina en la prueba basal, la hipertensión, la diabetes, el uso de betabloqueantes, el índice de masa corporal alto y el antecedente de tabaquismo también se asociaron con valores inferiores de  $VO_2$  pico.

La capacidad aeróbica funcional extremadamente baja que se encontró en esta investigación en los pacientes que sufrieron eventos cardíacos agudos refleja que estos enfermos deben realizar la mayoría de las actividades diarias a expensas de un gran porcentaje de su reserva funcional. Por lo tanto, el paciente va eliminando en forma gradual aquellas actividades, incluso las habituales, que consumen mayor energía; se genera así un círculo vicioso cuyo resultado es una mayor limitación funcional aun. De hecho, otros grupos encontraron índices muy altos de incapacidad en pacientes de edad avanzada con enfermedad coronaria. Los PRC con entrenamiento físico y con

asesoramiento en cuanto a la actividad son, por ende, intervenciones cruciales para interrumpir este círculo negativo de declinación funcional. En este trabajo, el entrenamiento se asoció con un aumento de la capacidad aeróbica pico del 17%; el beneficio fue más notable en los varones.

En conclusión, afirman los especialistas, los 2 896 procedimientos efectuados permitieron documentar valores de  $VO_2$  pico mucho menores que los esperados en personas sanas comparables en edad, inferiores a los valores antes publicados para enfermos que ingresan en PRC y semejantes a los de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave. Los resultados indican que las poblaciones actuales de enfermos cardíacos tienen un nivel muy alto de incapacidad funcional y que son, por lo tanto, pasibles de obtener un importante beneficio del entrenamiento físico especializado, con el cual se mejora la aptitud física y el pronóstico a largo plazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o27007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o27007.htm)

## 8- Controversias en Hipertensión

Kaplan N, Opie L

University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.;  
University of Cape Town Medical School, Observatory 7925, Ciudad del Cabo, Sudáfrica

[Controversies in Hypertension]

Lancet 367(9505):168-176, Ene 2006

*La incidencia de hipertensión, el principal factor de riesgo cardiovascular, está en aumento en las poblaciones obesas y de mayor edad. Lamentablemente su control dista mucho de ser óptimo.*

Se estima que menos de una tercera parte de los pacientes hipertensos recibe el tratamiento adecuado; más aun, sólo una minoría de los que tienen la enfermedad controlada en forma correcta están realmente protegidos frente a la aparición de un accidente cerebrovascular o eventos cardíacos, de manera que la hipertensión arterial sigue siendo uno de los principales factores de riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

En este artículo, los autores analizan algunos aspectos de controversia en relación con el tratamiento de la hipertensión para un mejor control de la patología en la población.

### Tendencia prohipertensiva asociada con la urbanización

Se estima que más de la cuarta parte de la población mundial adulta es hipertensa; la cifra se elevará de modo considerable en un futuro cercano, sobre todo en los países en vías de desarrollo, con lo cual se tornarán más obvias las disparidades sanitarias mundiales.

Es muy probable que algunos factores ambientales contribuyan al incremento de la hipertensión. Entre ellos cabe mencionar la ingesta de sodio en la dieta, la inactividad física, el consumo excesivo de alcohol y el estrés psicológico exagerado. En los últimos años, la frecuencia de obesidad se elevó en todo el mundo.

Es posible que los abordajes destinados a la población modifiquen la tendencia actual de frecuencia creciente de hipertensión; un ejemplo está representado por Cuba, un país en el que se promueven intensamente cambios saludables en el estilo de vida desde un sistema de salud bien programado. Además, los residentes de ese país tienen un elevado nivel de actividad física. En el otro extremo, en los Estados Unidos, a pesar del incremento en la frecuencia de obesidad y de inactividad física, la prevalencia de hipertensión no se incrementó de manera tan notoria; en comparación con otros países de Europa existe un

índice más bajo de accidente cerebrovascular, fenómeno que tal vez obedezca a la enorme atención que se presta al tratamiento farmacológico de la hipertensión.

### Cambios en el estilo de vida

Un amplio trabajo realizado en los EE.UU. evaluó la influencia de los cambios en el estilo de vida al cabo de 6 meses a través de un programa activo, en comparación con un grupo control. En el primer caso, el peso corporal disminuyó, el rendimiento físico mejoró, los valores de sodio en orina se redujeron y la presión arterial descendió más significativamente respecto de los individuos del grupo control. Sin embargo, añaden los autores, los participantes tenían un elevado nivel de motivación, un hecho que tal vez no sea aplicable en la vida cotidiana.

En conjunto, se considera que la reducción de 10 kg en el peso corporal, sostenida durante dos años, se asocia con una caída de 6.0/4.6 mm Hg en la presión arterial. Los descensos más marcados (p. ej., los que se logran con la cirugía de derivación gástrica) inducen una disminución aun mayor.

El tratamiento con orlistat durante 4 años se asocia con una disminución de un 5% del peso corporal y con una reducción de la presión arterial de 4.9/2.6 mm Hg (cambios más importantes en comparación con los que se observan con la dieta sola). Por su parte, el rimonabán en dosis de 20 mg por día disminuye la presión arterial 13.1/6.3 mm Hg en promedio en pacientes con obesidad.

Diversos estudios demostraron que el ejercicio aeróbico regular se acompaña por un descenso de la presión arterial; además, en combinación con la pérdida de peso evitaría o retrasaría la aparición de diabetes. Un metaanálisis de 28 trabajos mostró que la restricción moderada de sodio en la dieta (con una reducción desde 150 hasta 80 mmol/día) se asocia con un descenso de la presión arterial de 5/3 mm Hg en pacientes con hipertensión.

### Factores de riesgo

Desde hace más de medio siglo se sabe que no existe un único umbral de presión arterial para definir normotensión e hipertensión. En otras palabras, numerosos estudios demostraron que para iguales cifras de presión arterial (incluso dentro del espectro de la «normalidad») el perfil de riesgo de un determinado enfermo puede ser sustancialmente más alto por la existencia simultánea de otros factores adversos. Por ello, se postuló la conveniencia de establecer el perfil de riesgo con diversas escalas. Sin embargo, aun cuando se considera que un paciente tiene un riesgo bajo de sufrir una enfermedad cardiovascular en un período determinado (por la combinación de su presión arterial y otros factores), la decisión de no iniciar tratamiento farmacológico podría tener graves consecuencias para otros parámetros evolutivos, por ejemplo, para la función cognitiva, para la función renal y para el daño cardiovascular a largo plazo. En este sentido, la inclusión de factores de riesgo no tradicionales, como la obesidad abdominal, la microalbuminuria, la concentración de proteína C-reactiva y la hiperuricemia, podría ser una estrategia más confiable de evaluación.

Según los investigadores, el cálculo de los factores de riesgo es esencial para determinar el efecto global de la hipertensión y la relación entre costo y eficacia de la terapia antihipertensiva, mientras que las cifras tensionales son sobre todo útiles en casos individuales.

La presión arterial sistólica se eleva con la edad en la medida que la aorta se torna más rígida, un fenómeno que ocurre en los habitantes de todo el mundo. Existen indicios indirectos de que la elevación de la presión arterial está relacionada con la urbanización y con el estilo de la vida moderno. De hecho, en algunos grupos poblacionales particulares, como las religiosas que viven en conventos, no se observa elevación de la presión arterial con el paso de los años.

### Reducción de la presión arterial

Dos metaanálisis de numerosos estudios controlados y aleatorizados que concluyeron antes de mediados de 2003

llegaron a las mismas conclusiones: 1) la disminución de la presión arterial que se logra con cualquier agente antihipertensivo reduce la morbimortalidad cardiovascular, 2) el beneficio es parejo para todos los fármacos disponibles pero, 3) cada clase de fármaco difiere en relación con la protección de morbilidades particulares. El *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) comparó el efecto de los diuréticos, de los bloqueantes de los canales del calcio y de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); no encontró diferencias en la incidencia de enfermedad coronaria no fatal, de infarto de miocardio no fatal y de mortalidad por cualquier causa. Por lo tanto, la mayoría de las recomendaciones establece que los diuréticos representan la terapia de primera línea. Un punto para tener en cuenta es el posible aumento del riesgo de aparición de diabetes en relación con este tipo de tratamiento.

Varios trabajos más recientes incluyeron a pacientes con enfermedad coronaria e hipertensión. En la mayoría de los estudios se observaron diferencias pequeñas, pero clínicamente relevantes, entre los fármacos en relación con la disminución de la presión arterial. Además, se puso de manifiesto que el betabloqueante (BB) atenolol no se asocia con protección cardíaca y que los esquemas a base de diuréticos realmente se acompañan por mayor riesgo de aparición de diabetes. Por consiguiente, en los últimos tiempos tendió a cuestionarse la recomendación clásica de iniciar la terapia con BB con diuréticos o sin ellos.

Ha existido la teoría de que el beneficio de todos los fármacos es semejante siempre y cuando el efecto hipotensor sea similar, con un efecto beneficioso absoluto mayor en los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, los resultados del estudio ASCOT cuestionan este concepto. Dicha investigación abarcó casi 20 000 individuos y debió ser interrumpida en forma prematura porque se constató una diferencia en la mortalidad a favor de los asignados a la combinación de un bloqueante de los canales del calcio más un IECA. Más aun, los BB pasaron a la tercera línea en el tratamiento de la hipertensión, sobre todo porque se constató que el atenolol no se asociaba con más beneficio que otras terapias y que sólo era algo superior al placebo en la reducción de la probabilidad de accidente cerebrovascular y por el mayor riesgo de diabetes cuando el BB se utilizaba en combinación con un diurético, en comparación con IECA. Además, el empleo de los BB se acompaña por otros efectos adversos, entre ellos, trastornos sexuales, cambios adversos en el perfil de lípidos y aumento de peso.

Sin embargo, es probable que esto no sea aplicable a todos los BB. En primer lugar, la falta de éxito con el atenolol podría atribuirse a la ineficacia del fármaco durante 24 horas cuando se lo administra una vez por día y, por lo tanto, es probable que con otros BB el efecto sea distinto. No obstante, un metaanálisis de BB como clase demostró un riesgo de accidente cerebrovascular 16% más alto en comparación con otros fármacos. Por su parte, el carvedilol fue mejor que el metoprolol en el mantenimiento del control de la glucemia como terapia de segunda línea en sujetos con hipertensión y diabetes que reciben tratamiento con un IECA o un antagonista del receptor de angiotensina (ARA).

Otro punto de controversia tiene que ver con la elevación de los niveles séricos del ácido úrico asociada con el uso de diuréticos, ya que algunos sostienen que este parámetro podría ser beneficioso porque indicaría mayor capacidad antioxidante. Sin embargo, en tres estudios, la presencia de hiperuricemia predijo la aparición de hipertensión y se sabe que el aumento del ácido úrico es causa de enfermedad vascular preglomerular, de fibrosis intersticial, de mayor sensibilidad a la sal y de hipertensión.

Según los expertos, las concentraciones altas de urato en sangre reflejan varias desventajas que sin duda exceden al supuesto beneficio antioxidante. En este sentido, el uso de losartán podría ser de mayor utilidad porque reduce el aumento del ácido úrico inducido por los diuréticos. Asimismo, en pacientes hipertensos y con gota suelen indicarse uricosúricos.

### Tratamiento específico para las complicaciones

En cuanto a la enfermedad coronaria, la mayor parte de la información muestra un grado semejante de protección con los diuréticos, con BB, IECA y bloqueantes de los canales de calcio o sin ellos. Sin embargo, los BB no parecen superiores al placebo y los ARA no disminuirían el riesgo de infarto de miocardio tanto como otras clases de fármacos.

Si se considera accidente cerebrovascular, un metaanálisis que abarcó 103 793 pacientes mostró que los antagonistas de los canales del calcio del grupo de la dihidropiridina reducen significativamente el riesgo un 10%, en comparación con otras terapias. El estudio VALUE comparó el efecto de estos fármacos con el de los ARA; se constató que en enfermos con hipertrofia del ventrículo izquierdo, la administración de losartán más diuréticos se acompañó por una reducción más importante del riesgo de ACV respecto de la combinación de atenolol más diuréticos.

Para la prevención de la progresión de la enfermedad renal, la mayoría de los trabajos se realizaron en pacientes con nefropatía diabética. Asimismo, casi todos los estudios en enfermos con diabetes tipo 1 utilizaron IECA, mientras que los que evaluaron a pacientes con diabetes tipo 2 emplearon más frecuentemente ARA. No obstante, una revisión sistemática reveló que los IECA y los ARA tienen efectos semejantes sobre la evolución renal; por el contrario, sólo los IECA disminuirían el riesgo de muerte.

Sin embargo, añaden los expertos, en este metaanálisis se consideró esencialmente un trabajo en el cual la nefropatía diabética se consideró un criterio de exclusión y sólo el 31% de los enfermos presentaban microalbuminuria. Por lo tanto, el efecto verdadero de los IECA y de los ARA sobre la supervivencia no se conoce porque no hay estudios comparativos. Además, agregan, es posible que existan efectos aditivos si se utilizan dosis máximas de IECA y de ARA, una situación que hasta ahora no se investigó.

Por diversos motivos, cada vez es mayor la frecuencia de hipertensión secundaria. En primer lugar, la enfermedad renal crónica –tal vez una de las etiologías más comunes de hipertensión arterial secundaria– se ve con mayor frecuencia en virtud del incremento de la obesidad y de la diabetes que induce nefropatía. Además, actualmente los pacientes con hipertensión o con diabetes sobreviven más y tienen por lo tanto mayor probabilidad de presentar glomeruloesclerosis. La presión arterial es el determinante más fuerte de la declinación en el índice de filtración glomerular y, en combinación con la albuminuria, son los dos marcadores más tempranos de daño renal progresivo.

La enfermedad renal aterosclerótica es causa del 90% o más de los casos de hipertensión renovascular. Otras causas que se reconocen cada vez con mayor frecuencia son el aldosteronismo primario, el feocromocitoma y el síndrome de Cushing. En este sentido, existen varias controversias. En primer lugar, ¿debería rastrearse la presencia de albuminuria y determinarse el índice de filtración glomerular en todos los pacientes con hipertensión? En opinión de los autores, el bajo costo y los beneficios de estos estudios justifican su solicitud. En cuanto a la pesquisa de la hipertensión renovascular en todos los pacientes con hipertensión de reciente diagnóstico, en la mayoría de los centros las pruebas específicas sólo se realizan cuando hay una sospecha clínica razonable; por ejemplo, en un paciente joven o refractario al tratamiento o en un enfermo con un soplo abdominal. Asimismo, la apnea obstructiva del sueño puede sospecharse en un sujeto roncadador con cuello obeso. Por último, la tomografía computarizada con contraste es útil para detectar adenomas en la glándula suprarrenal.

El diagnóstico inicial debe incluir una anamnesis detallada, un examen físico completo y un laboratorio con determinación del cociente entre albúmina y creatinina, con la valoración de electrolitos, hematocrito y creatinina, además del índice de filtración glomerular, glucemia en ayunas y perfil de lípidos. La determinación de ácido úrico es útil cuando se considera el tratamiento con diuréticos.