



Volumen 11, Número 5, Mayo 2005

Resúmenes SIIC

MECANISMOS DE DISFUNCION ENDOTELIAL QUE LA ASOCIAN CON EVENTOS CARDIOVASCULARES

Rochester, EE.UU.

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

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

Autores:

Lerman A, Zeiher A

Institución/es participante/s en la investigación:

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

Título original:

[Endothelial Function: Cardiac Events]

Título en castellano:

Función Endotelial. Eventos Cardíacos

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

Localización y distribución del endotelio

El endotelio es una monocapa de células que recubren la luz vascular y que separa la pared vascular de la circulación. En la década pasada sólo se consideraba la capa endotelial de los grandes vasos de conducción y de la luz vascular. Sin embargo, el lecho vascular se extiende a la pared vascular y a los *vasa vasorum* de la adventicia, que también son parte de la microcirculación intravascular activa recubierta por endotelio. Una visión actual del endotelio incluye la médula ósea y las células progenitoras endoteliales (CPE). La pared vascular y el endotelio están en reparación constante en respuesta a daños de tipo mecánicos y químicos. Las células endoteliales madre derivadas de la médula ósea y las CPE contribuyen a la reparación de la lesión vascular y tisular. En el sitio de vascularización tisular, las células endoteliales pueden originarse de vasos sanguíneos adyacentes o por reclutamiento de CPE derivadas de la médula ósea. La reparación del daño vascular con CPE se asocia con normalización de la función endotelial. Por el contrario, la reparación de daño vascular puede ser deficiente en el contexto de disfunción la endotelial, lo que puede atribuirse a 2 mecanismos. Un estudio reciente demostró que el grado de disfunción endotelial se correlacionaba con el número de CPE. De modo que uno de los mecanismos involucrados en la disfunción vascular endotelial podría ser la deficiencia relativa de CPE para reparación vascular. Además, la función de estas células y su posibilidad de intervenir en la reparación vascular luego del daño parece estar deteriorada en un modelo animal con disminución de la actividad de óxido nítrico (ON). Podría especularse, señalan los expertos, que la actividad de ON endotelial –indicativa de la función endotelial– podría estar reducida a nivel de las células pluripotenciales en sujetos con disfunción endotelial sistémica y aterosclerosis. Esta idea se basa en las observaciones que refieren que en la diabetes tipo 2 –patología asociada con disfunción endotelial– el reclutamiento de CPE al sitio de reparación tisular se encuentra disminuido, y que las estatinas –que mejoran la función endotelial– promueven la movilización y la función de CPE. De esta manera, el concepto de disfunción endotelial como síndrome con varias presentaciones

clínicas –más que un trastorno vascular localizado– podría explicar el mecanismo de los eventos cardiovasculares que se asocian con disfunción endotelial.

Implicancias clínicas de la disfunción endotelial

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

Evaluación de la función endotelial

Hay dos métodos principales para estudiar la función endotelial. El método primario provee información directa sobre la capacidad funcional del endotelio y comprende la evaluación de la respuesta de las células endoteliales a la estimulación directa. Se basa en 2 principios; el primero refiere que ciertos estímulos inducen la liberación de ON desde el endotelio vascular para producir relajación vascular; el segundo, que la disfunción endotelial es un trastorno sistémico, por lo que puede medirse en diferentes lechos vasculares. La evaluación vasomotora endotelial puede realizarse en la circulación coronaria por angiografía coronaria y Doppler intracoronario para el cálculo directo de cambios en el flujo sanguíneo coronario y de la resistencia coronaria vascular. Si bien este método es considerado de primera línea, es invasivo y requiere experiencia y equipo especial, lo que obstaculiza su uso. La prueba vasomotora endotelial alternativa involucra a la circulación periférica. La función endotelial de vasos de resistencia del antebrazo puede ser evaluada mediante la infusión intraarterial de vasodilatadores dependientes del endotelio, como acetilcolina. Una prueba menos invasiva consiste en el estudio de la dilatación mediada por flujo dependiente del endotelio de la arteria braquial mediante ecografía de alta resolución. El otro método (indirecto) para determinar el estado del endotelio mide los marcadores periféricos que se asocian con disfunción endotelial y progresión de la inflamación y aterosclerosis. La activación vascular de células endoteliales constituye un paso importante en la aterosclerosis. La determinación de marcadores circulantes de inflamación de la pared vascular representa una herramienta prometedora para predecir el riesgo cardiovascular y la evolución después de eventos cardiovasculares. La endotelina-1 y el ON, producidos por el endotelio, también pueden ser medidos.

Síndrome coronario agudo y muerte súbita

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

Ruptura o erosión de la placa ateromatosa

La desestabilización de la placa –que conduce a eventos cardíacos– resulta del proceso inflamatorio que involucra componentes celulares de la placa y mediadores como citoquinas y quimioquinas. La disfunción endotelial se asocia con incremento del estrés oxidativo, un importante promotor de procesos inflamatorios. La inflamación es regulada, en parte, por el ON que puede reducir la expresión endotelial de varios mediadores de la inflamación y de moléculas de adhesión que incrementan la vulnerabilidad de la placa. Este efecto depende de la inhibición de la transcripción del factor nuclear kappaB, regulador clave de varias proteínas inflamatorias involucradas en la aterosclerosis. Un endotelio disfuncional puede contribuir a la desestabilización de la placa y a su erosión por la reducción de su potencial antiinflamatorio y antioxidante.

Vasoconstricción

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

Función endotelial de los vasa vasorum y hemorragia

El impacto de la disfunción endotelial de los *vasa vasorum* de la adventicia parece ser sustancial teniendo en cuenta que su área supera en más de 70 veces a la del vaso madre. La exposición sistémica de la superficie endotelial a similares factores de riesgo puede producir disfunción endotelial en la pared vascular, lo que conduce a isquemia de la pared y a neovascularización. La

neovascularización de la placa puede ocasionar mayor influjo de macrófagos y hemorragia intraplaca, contribuyendo a SCA y a muerte de causa cardíaca. El número de *vasa vasorum* y de capilares de la placa, los cuales contribuyen a su oxigenación, aumenta con la progresión de la placa. En placas avanzadas ocurre hipoxia y angiogénesis por efecto de la vasoconstricción, y la ruptura de los frágiles vasos puede provocar hemorragia intraplaca. Esto puede producir la oclusión total de la luz arterial junto con la formación de trombos.

Fenómeno de ausencia de flujo

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

Adhesión plaquetaria

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

Respuesta endotelial a desencadenantes exógenos de SCA

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

Insuficiencia cardíaca

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

Tratamiento

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

Conclusiones

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

Autoevaluación de Lectura

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

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

[Respuesta Correcta](#)

TOXICIDAD PULMONAR EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR TRATADOS CON AMIODARONA

Montreal, Canadá; Iowa City, Rancho Mirage, Baltimore, New Brunswick y Seattle, Estados Unidos

El empleo de amiodarona no se asoció con un incremento en el riesgo de muerte aun en pacientes con patologías pulmonares subyacentes.

American Journal of Cardiology 95(3): 404-405, Feb 2005

Autores:

Olshansky B, Sami M, Rubin A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

McGill University, Montreal, Canadá; University of Iowa, Iowa City; Eisenhower Medical Center, Rancho Mirage, EE.UU.

Título original:

[Use of Amiodarone for Atrial Fibrillation in Patients with Preexisting Pulmonary Disease in the AFFIRM Study]

Título en castellano:

Empleo de Amiodarona para la Fibrilación Auricular en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Preexistente en el Estudio AFFIRM

La amiodarona puede causar toxicidad pulmonar grave, inclusive mortal, quizás a una mayor velocidad si existe enfermedad pulmonar previa. El estudio *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management* (AFFIRM)

comparó la estrategia basada en el control del ritmo con aquella en base al control de la frecuencia para pacientes con fibrilación auricular (FA) con riesgo elevado de accidente cerebrovascular o muerte. Los autores decidieron evaluar el riesgo de la toxicidad pulmonar causada por este fármaco antiarrítmico, las muertes por causa pulmonar y los fallecimientos totales en los pacientes a quienes se les prescribió esta droga y que se incluyeron en el estudio AFFIRM de acuerdo con la presencia de patología pulmonar subyacente o su ausencia.

En la rama con control del ritmo, la amiodarona fue un fármaco prescrito en forma habitual, aun en presencia de patología pulmonar previa. Las dosis no fueron informadas, excepto en el momento del fallecimiento del paciente o a causa de un efecto adverso serio que provocó la discontinuación de la droga. Se les permitió a los investigadores que informasen la sospecha de toxicidad pulmonar y la discontinuación del fármaco sin documentación que la avalase. El tratamiento pudo recomenzarse si con posterioridad se confirmaba que el diagnóstico no era de toxicidad pulmonar. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la presencia o no de patología pulmonar en el momento de ingreso al estudio; a la exposición a amiodarona y su discontinuación temporaria o permanente por sospecha de toxicidad pulmonar; al desarrollo de dicha toxicidad relacionada con la droga; al fallecimiento por causa pulmonar (todas las causas, con inclusión del cáncer); y a la mortalidad por todas las causas.

Se halló enfermedad pulmonar en 591 de 4 060 pacientes (15%) al inicio del estudio. Los casos con patología pulmonar eran, con mayor frecuencia, del sexo masculino, tenían mayor incidencia de enfermedad coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, cirugía de puentes aortocoronarios u otros procedimientos de intervención, hipertensión, enfermedad hepática o renal ($p < 0.0001$ para cada uno). Resultó más probable que presentasen miocardiopatía, antecedentes de embolismo sistémico, tabaquismo, y que tuviesen una fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor ($p < 0.0001$).

Se administró amiodarona a 1 468 participantes (36%) y fue prescrita con mayor frecuencia en aquellos pacientes con patología pulmonar que sin ésta (40% contra 35%, $p = 0.0213$). Los participantes que recibieron amiodarona fueron, con mayor frecuencia, del sexo femenino, y tenían una incidencia más elevada de enfermedad coronaria, angina de pecho, infarto de miocardio o cirugía de puentes aortocoronarios.

Al cuarto año de tratamiento, 58% de aquellos a quienes se les había indicado esta droga la habían discontinuado; la tasa de discontinuación fue similar entre los que tenían patología pulmonar previa o no. En el 40% de estos casos se mencionó que la causa de finalización permanente del tratamiento fue la ineficacia de la droga, mientras que la toxicidad pulmonar fue informada en el

19% de los casos.

Se identificó toxicidad pulmonar inducida por amiodarona en 52 pacientes (3.5% a los 4 años), la cual fue diagnosticada con mayor frecuencia en los participantes con patología pulmonar previa (14 de 238 casos, 5.9%) que en aquellos que no la presentaban (38 de 1 230 pacientes, 3.1%) ($p = 0.0152$).

Ciento cuatro pacientes fallecieron por causas pulmonares: 42 por cáncer de pulmón, 3 por toxicidad pulmonar relacionada con amiodarona y 59 por otras causas. La presencia de patología pulmonar subyacente se asoció con una tasa más elevada de fallecimientos por causa pulmonar a los 5 años ($p < 0.0001$). El fallecimiento por causa pulmonar debido a la amiodarona ocurrió en 3 de los 1 468 participantes que recibieron esta droga (0.2%). Aun con su empleo, el riesgo de muerte por causa pulmonar fue insignificante (0.08% de riesgo), y no tuvo efectos sobre las tasas de fallecimientos por causas pulmonares en aquellos con patologías pulmonares previas ($p = 0.4265$). El empleo de amiodarona no se asoció con un aumento en el riesgo de fallecimientos por todas las causas, sin importar si existía un diagnóstico previo de patología pulmonar o no.

Se menciona que el diseño de este subestudio fue de observación y no aleatorizado, y que no se registró el comienzo, fin o las dosis de amiodarona empleadas, por lo cual la toxicidad asociada con este fármaco podría haber sido diagnosticada de manera incorrecta. Además, los autores mencionan que pacientes con patologías pulmonares graves podrían haber sido excluidos del AFFIRM, y debido a que el estudio no tuvo un diseño ciego, los facultativos podrían haber evitado el empleo de esta droga en aquellos con patologías pulmonares graves. El diagnóstico de la toxicidad debe hacerse sobre bases clínicas; guías recientes sugieren que la radiografía de tórax es la única prueba recomendada para evaluar la posibilidad de toxicidad por este fármaco antiarrítmico.

En resumen, el empleo de amiodarona en presencia de patología pulmonar previa no incrementó las tasas de mortalidad por causa pulmonar o por todas las causas.

Parece aceptable el empleo cauteloso de la droga para el tratamiento de la FA en pacientes añosos aun si existe patología pulmonar.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál fue el porcentaje de toxicidad pulmonar por amiodarona en los pacientes que la recibieron en el estudio AFFIRM?

- A. 0.08%
- B. 3.5%
- C. 0.2%
- D. 5.6%

[Respuesta Correcta](#)

EL ENDOTELIO EN LA DISFUNCION SEXUAL Y LA ENFERMEDAD CARDIACA

Londres, Reino Unido

Los tratamientos que reducen la disfunción del endotelio brindan la posibilidad de corregir la funcionalidad de todo el lecho vascular, con lo cual pueden mejorar la disfunción eréctil, la diabetes y la enfermedad cardíaca.

International Journal of Clinical Practice 59(2):225-229, Feb 2005

Autores:

Kirby M, Jackson G y Simonsen U

Institución/es participante/s en la investigación:

Hertfordshire Primary Care Research Network, Guy's and St Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido

Título original:

[Endothelial Dysfunction Links Erectile Dysfunction to Heart Disease]

Título en castellano:

La Alteración Endotelial conecta la Disfunción Eréctil con la Enfermedad Cardíaca

Introducción

Cada vez hay más evidencia que sugiere que la disfunción eréctil (DE) es una manifestación precoz de enfermedad cardiovascular (ECV). La DE es un marcador importante de enfermedad vascular en el lecho arterial, inclusive en vasos coronarios, y es un indicador de enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV) y diabetes. Estudios epidemiológicos confirmaron la estrecha asociación entre la DE y la enfermedad vascular, y un estudio reciente reveló que alrededor del 75% de los enfermos con EC crónica estable tenía DE de diversa gravedad.

Los factores de riesgo de DE –hipertensión, tabaquismo, dislipemia y diabetes– también son factores de riesgo de ECV. El riesgo relativo de DE aumenta 1.5 veces en presencia de hipertensión y se duplica en pacientes con hiperlipemia. El *Massachusetts Male Ageing Study*, por su parte, reveló en el transcurso de 8 a 10 años de seguimiento que el tabaquismo casi duplica el riesgo de aparición de DE. El sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] de más de 28 kg/m²) también predice DE, al igual que la hipertensión y la dieta rica en colesterol y en grasas saturadas.

El *Rancho Bernardo Study* evaluó si la presencia de factores de riesgo en la edad intermedia predecía DE 25 años más tarde. El trabajo valoró 7 factores convencionales de riesgo cardiovascular en hombres de 30 a 69 años desde 1972 a 1974 y nuevamente en 1998, y encontró que la edad, el IMC y el nivel de colesterol y triglicéridos se asociaban independientemente con incremento del riesgo de DE.

Otra investigación en 215 sujetos con DE mostró que la prevalencia de hipercolesterolemia era significativamente más alta en sujetos con DE respecto de controles comparables sin DE. Más del 70% de los hombres con DE tenía hipercolesterolemia; la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y la relación entre el colesterol total y el HDLc fueron parámetros predictivos de DE. Los autores del trabajo concluyeron que la hiperlipemia es un hallazgo frecuente en varones con DE y sugirieron que la DE podría considerarse una alteración centinela de ECV. Por su parte, un estudio prospectivo reveló que uno de cada 4 hombres de 40 a 69 años con DE, pero sin EC conocida, presentará síntomas de patología coronaria en los 12 años siguientes.

La DE es particularmente frecuente en individuos con diabetes, enfermedad que triplica el riesgo.

El *United Kingdom Prevention of Diabetes Study* (UKP

DS) encontró que el 20% de los pacientes tenía DE en el momento en que se les diagnosticaba diabetes. Más aun, entre 20% y 85% de los hombres con diabetes presenta DE en el transcurso de su enfermedad. El control de la glucemia se correlaciona con la aparición de DE.

Asociación etiológica entre DE y ECV

Los factores de riesgo de DE y ECV, la base patológica de ambas entidades y la progresión de las enfermedades se superponen. La alteración subyacente común es la disfunción del endotelio, cuya

valoración mediante la determinación de la dilatación mediada por el flujo, predice eventos cardiovasculares, tales como isquemia de miocardio y ACV.

Desde hace tiempo se reconoce que el endotelio no sólo cumple una función estructural; de hecho ejerce importantes acciones fisiológicas. Actúa como interfase entre la sangre y los tejidos y regula numerosas funciones vasculares, entre ellas el tono vascular, la adhesión celular, la coagulación, inflamación y permeabilidad.

El endotelio vascular tiene un papel obligado en la vasodilatación. La vasculatura arterial debe brindar una adecuada perfusión tisular y atenuar los cambios en la presión y el flujo arterial que ocurren durante cada ciclo cardíaco y durante las actividades normales. En los capilares tisulares, el flujo sanguíneo se mantiene relativamente constante a pesar de que se produzcan modificaciones rápidas en el tono de arteriolas y vénulas. La regulación del flujo depende de la capacidad de cambio de resistencia en el lecho vascular. El endotelio produce y responde a una amplia variedad de mediadores; el más importante de ellos es el óxido nítrico (ON). El ON endotelial tiene fuertes propiedades antiaterogénicas, inhibe la agregación de plaquetas y regula el tono vascular. También protege contra la aterosclerosis por otros mecanismos. La adhesión de los leucocitos, un proceso inflamatorio que contribuye con la inestabilidad y ruptura de la placa de ateroma, se inhibe en presencia de ON.

El ON induce vasodilatación endotelial mediante el incremento del monofosfato de guanosina cíclico en las células de músculo liso vascular, fenómeno que ocasiona vasodilatación. La alteración en la producción o en la acción del ON podría explicar la mayor frecuencia de aterosclerosis en diabetes. La disfunción del endotelio tiene un papel crucial en la patogenia y progresión de la aterosclerosis; se la considera una alteración que precede a los cambios estructurales en la vasculatura. Todos los factores tradicionales de riesgo cardiovascular se asocian con alteración de la función del endotelio. La menor expresión de óxido nítrico sintetasa endotelial, cuyo resultado es la menor biodisponibilidad de ON, ocasiona disfunción del endotelio. La hiperglucemia también altera la función endotelial al promover la liberación de radicales libres.

DE como marcador de ECV

La información más reciente sugiere que la DE puede considerarse un marcador útil de ECV. De hecho, varias investigaciones mostraron que muchos hombres presentan DE antes de que aparezcan síntomas de EC. Además, en un estudio todos los pacientes con diabetes tipo 1 y DE tuvieron alteraciones sexuales antes de la aparición de EC, debido a que el diámetro de las arterias del pene es inferior al de las coronarias.

La detección precoz de la aterosclerosis podría evitar eventos fatales a través de intervenciones específicas. Los resultados de los trabajos al respecto justifican ampliamente el estudio de enfermos con DE en búsqueda de otros síntomas de ECV. Sin embargo, la investigación futura deberá establecer la sensibilidad, especificidad y relación costo-eficacia de dicho abordaje.

DE como centinela de diabetes tipo 2

La DE puede ser un indicador de diabetes y la endocrinopatía debería ser pesquisada en todos los sujetos que refieren alteraciones sexuales. Un estudio estimó que el 12% de los enfermos con diabetes se diagnosticó durante la evaluación de la DE.

En este contexto, el análisis aislado de orina no parece suficiente.

El UKPDS ilustró claramente la importancia de prevenir las complicaciones a través del diagnóstico precoz de la diabetes. De hecho se constató una fuerte asociación independiente entre DE y EC asintomática –angiográficamente confirmada– en pacientes con diabetes tipo 2 aparentemente no complicada. El control estricto de la glucemia y de la presión arterial es crucial en estos individuos, al igual que la corrección del perfil de lípidos y la reducción del peso corporal. El abordaje general también se asocia con una relación costo-eficacia favorable ya que se vio que casi la mitad de los costos ocasionados por la diabetes es atribuible a la aparición de complicaciones.

Métodos prácticos para la detección de ECV y diabetes en pacientes con DE

Los trabajos en centros de atención secundaria, por ejemplo clínicas de salud cardiovascular en hombres, confirmaron la importancia de considerar simultáneamente la DE y la ECV. Se ha visto que el 50% de los varones con DE pero sin signos de ECV tiene alteración significativa de carótidas o de arterias poplíteas por ultrasonografía. Un estudio en 300 enfermos consecutivos con dolor precordial reveló que el 49% tenía DE que había precedido a los síntomas de EC en el 67% de los casos. El tiempo promedio transcurrido entre la aparición de DE y de síntomas de EC fue de 38.8 meses.

¿Pueden tratarse la DE y la ECV de la misma manera?

Los tratamientos que reducen el daño del endotelio protegen a la vasculatura en conjunto y se asocian, por lo tanto, con el beneficio potencial de prevenir la ECV a la vez que tratan la DE. Las terapias que restauran la vasodilatación dependiente del endotelio incluyen, entre otras, a los antioxidantes. También se observó mejoría con L-arginina aunque los resultados han sido variables. En la circulación coronaria, las estatinas mejoran la función del endotelio mediante el incremento de la formación de ON en células endoteliales y mayor expresión de sintetasa de ON. También tienen efectos antiinflamatorios. Por último, añaden los autores, los inhibidores de la PDE-5, como el citrato de sildenafil, mejoran sustancialmente la funcionalidad del endotelio.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes es un factor de riesgo importante de disfunción eréctil y de enfermedad coronaria?

- A. Hipertensión.
- B. Tabaquismo.
- C. Dislipemia y diabetes.
- D. Todos ellos.

[Respuesta Correcta](#)

EFICACIA DEL SILDENAFIL EN LA HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA

Chennai, India

El sildenafil es un fármaco bien tolerado en pacientes que padecen hipertensión pulmonar primaria ya que provoca una mejoría de sus síntomas y una mayor tolerancia al ejercicio.

International Journal of Cardiology 99(1):91-95, 2005

Autores:

Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Cardiology, Madras Medical College and Research Institute, Chennai, India

Título original:

[Efficacy and Optimal Dose of Sildenafil in Primary Pulmonary Hypertension]

Título en castellano:

Eficacia y Dosis Óptima de Sildenafil para la Hipertensión Pulmonar Primaria

Introducción

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) sintomática está asociada con un 50% de mortalidad a los dos años. Los bloqueantes de los canales de calcio son efectivos en solamente el 20% de los pacientes. Los análogos de la prostaciclina y el trasplante pulmonar han probado ser beneficiosos pero no están disponibles en todos los centros; es por ello que se necesita un agente con una buena disponibilidad, administrado por vía oral y accesible.

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 que inhibe la degradación del óxido nítrico (ON) en los pulmones. Un nivel elevado de este compuesto reduce la resistencia vascular pulmonar y puede resultar beneficioso en pacientes con hipertensión pulmonar.

No existen, comentan los autores, estudios que evalúen la dosis óptima y el tiempo necesario hasta que se produzca respuesta con el sildenafil, por lo cual se llevó a cabo este trabajo para analizar todas estas cuestiones.

Materiales y métodos

En el año 2003, se incluyeron pacientes consecutivos con HPP y clase III-IV de la *New York Heart Association* (NYH

A) en un protocolo de tipo prospectivo y escalonado. Se realizó diagnóstico de HPP luego de haber descartado causas secundarias mediante pruebas de función pulmonar, ecocardiografía y Doppler venoso.

Se consideraron criterios de exclusión a las enfermedades comórbidas significativas, las insuficiencias renal o hepática graves y la hipotensión arterial (presión arterial [PA] menor de 90/60 mm Hg). En todos los casos se evaluó la respuesta vasodilatadora, y se administró nifedipina a los pacientes que respondieron hasta una dosis máxima de 40 mg tres veces al día. Luego se comenzó el tratamiento con sildenafil a una dosis de 50 mg dos veces al día mientras el paciente permanecía internado para una supervisión estrecha. Si el sildenafil fue bien tolerado a las 4 semanas con una PA superior a 90/60 mmHg, se duplicó su dosis a 100 mg con la misma frecuencia de administración hasta el final del período de estudio, el cual fue de 8 semanas. Los criterios primarios evaluados fueron la mejoría en la puntuación del índice de disnea de Borg, la clase NYHA y la distancia recorrida en 6 minutos. Los criterios secundarios fueron la presencia de hipotensión o síncope, y mejoría en los parámetros ecocardiográficos.

Resultados

Diecisiete pacientes consecutivos cumplieron con los criterios de inclusión, pero dos de ellos no quisieron participar. La media de edad de la población en estudio fue de 27 años y las mujeres representaron el 73% de los casos.

Todos los participantes toleraron bien la dosis inicial de sildenafil, sin presentar hipotensión o síncope. Tres de cuatro casos que presentaban una presión arterial media (PAM) inicial menor de 100 mm Hg, la incrementaron hasta 106 mm Hg luego del comienzo del tratamiento. Esto se correlacionó con una reducción en los síntomas de disnea y cansancio. No hubo reacciones adversas como empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o hipotensión en ninguno de los casos, excepto en uno que presentó edema de miembros inferiores.

Doce participantes mostraron una tendencia hacia la mejoría en las dos semanas iniciales de tratamiento; solo un caso presentó beneficio adicional al duplicar la dosis del agente.

El beneficio sintomático no fue diferente entre ambas dosis en los pacientes restantes.

Luego de la fase inicial de estabilización, la mayoría de los casos con clase funcional IV de la NYHA participaron de una evaluación inicial de la capacidad de caminata de 6 minutos de duración. A la primera semana luego de haber comenzado el tratamiento con sildenafil, se observaron mejorías significativas en la capacidad de ejercicio (mejoría media 81 ± 80 m; $p = 0.002$). Se observó beneficio óptimo en los pacientes que respondieron con una dosis de 50 mg dos veces al día.

La presión sistólica de la arteria pulmonar (estimada de acuerdo con la velocidad del flujo de regurgitación tricuspídeo) mostró una tendencia a la mejoría. Las dimensiones del corazón derecho y la contractilidad del ventrículo derecho tuvieron una tendencia insignificante hacia la mejoría.

Discusión

El sildenafil provoca vasodilatación pulmonar a través de la inhibición de la enzima fosfodiesterasa tipo 5, la cual es responsable de la degradación del ON en los pulmones; por lo tanto, la eficacia de este compuesto depende de la respuesta pulmonar al ON. En esta serie estudiada, 12 de los 15 pacientes (80%) demostraron beneficios significativos con sildenafil.

La mejoría global del criterio primario, es decir la distancia caminada en 6 minutos, fue muy significativa. La clase de NYHA y el puntaje de Borg también se modificaron en forma paralela al criterio primario. La mejoría con este fármaco fue equivalente a la informada con análogos de prostaciclina, y similar a lo publicado acerca del sildenafil en la HPP.

Con respecto a la dosificación óptima, 50 mg administrados dos veces al día produjeron beneficios sintomáticos en casi todos los pacientes (11 de 12) que respondieron. En estos últimos, la mejoría fue significativa al cabo de dos semanas de tratamiento. Según este trabajo, se puede comenzar con una dosis de 50 mg dos veces diarias, que se puede duplicar si no se observan beneficios clínicos a la segunda semana.

Concluyen los autores que el sildenafil es seguro y efectivo para el manejo de la HPP sintomática.

La mejoría significativa en los síntomas y en la tolerancia al esfuerzo ocurren dentro de las dos primeras semanas de iniciada la terapéutica con 50 mg administrados dos veces al día en el 80% de los pacientes. Debido a que es una droga que está disponible y que prácticamente no posee efectos adversos significativos, los autores consideran que puede calificar como una medicación de primera línea para la HPP.

Autoevaluación de Lectura

¿En cuánto tiempo se obtiene una respuesta óptima al sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar primaria?

- A. Diez semanas.
- B. A la segunda dosis.
- C. No se observan mejorías en los síntomas.
- D. A las dos semanas.

Respuesta Correcta

RESPUESTA HEMODINAMICA AL LOSARTAN DE ACUERDO AL POLIMORFISMO DEL GEN DEL RECEPTOR 1 DE ANGIOTENSINA

Buenos Aires, Argentina

Existe una asociación entre el polimorfismo A1166C del gen que codifica para el receptor tipo 1 de la angiotensina II y la respuesta hemodinámica al losartán en pacientes con cirrosis e hipertensión portal.

American Journal of Gastroenterology 100(3):636-642, Mar 2005

Autores:

Sookoian S, Castaño G, García S y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Cardiología Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires; Departamento de Medicina Interna, Hospital José M. Penna; Sección Gastroenterología, Hospital Naval, Buenos Aires, Argentina.

Título original:

[A1166C Angiotensin II Type I Receptor Gene Polymorphism May Predict Hemodynamic Response to Losartan in Patients with Cirrhosis and Portal Hypertension]

Título en castellano:

El Polimorfismo del Gen A1166C del Receptor Tipo 1 de Angiotensina II Puede Predecir la Respuesta Hemodinámica al Losartán en Pacientes con Cirrosis e Hipertensión Portal

Introducción

La hipertensión portal es una de las principales complicaciones clínicas de las patologías hepáticas crónicas. Sus consecuencias, como la ascitis, el sangrado de várices esofágicas y la encefalopatía hepática, son las principales causas de muerte y de trasplante hepático en estos pacientes. Durante las últimas dos décadas se ha estudiado el bloqueo del sistema renina- angiotensina (SRA) a diferentes niveles y se ha observado que la angiotensina II (AngII) puede desempeñar un papel central en la patogénesis de la hipertensión portal, ya que estimula la contracción celular a través de la unión a su receptor tipo 1, lo que puede empeorarla debido a un aumento en la resistencia de los sinusoides hepáticos. Además, los niveles de AngII están elevados en los pacientes con cirrosis. Estos datos avalan el fundamento del tratamiento con bloqueantes de este receptor (AT1R). Debido a su papel fisiopatológico, Bonnardeaux y col. buscaron mutaciones del exón 5 y la región

no codificadora (RNC) 3' en 50 personas con hipertensión y hallaron diversos polimorfismos frecuentes. Uno de estos, la transición A/C en la posición 1166 de la RNC 3', se asoció con hipertensión. A partir de este estudio, se han informado resultados contradictorios con respecto a la asociación de este polimorfismo con la hipertensión o con la preeclampsia. En este trabajo, los autores formularon la hipótesis de que el polimorfismo A1166C del gen de AT1R podría explicar la heterogeneidad de las respuestas a la inhibición de la AngII en la hipertensión portal, por lo cual estudiaron la relación entre los polimorfismos del gen y la respuesta hemodinámica al losartán en pacientes cirróticos con esta hipertensión.

Debido a que este fármaco es metabolizado por el complejo del citocromo P450 hepático, se investigó también la contribución del polimorfismo del gen CYP2C9 a la respuesta terapéutica.

Métodos

Para probar la hipótesis, los autores realizaron un estudio longitudinal que incluyó 23 pacientes consecutivos con cirrosis y várices esofágicas entre septiembre de 2003 y marzo de 2004. Los criterios de inclusión establecidos fueron: presencia de cirrosis según parámetros histológicos y/o clínicos, ecográficos o analíticos; várices esofágicas demostradas por vía endoscópica; y permeabilidad de la vena porta según ultrasonido dúplex Doppler. Los criterios de exclusión considerados fueron: edad menor de 18 años o mayor de 75; alcoholismo activo, carcinoma hepatocelular, puntaje de Child- Pugh mayor de 12 e insuficiencia renal (valor de creatinina sérica superior a 2 mg/dl).

Todos los pacientes fueron evaluados al inicio y luego de 12 semanas de tratamiento con 25 mg diarios de losartán. Se realizaron mediciones de la hemodinamia sistémica y de las presiones de la vena hepática mediante cateterismo. La presión portal fue estimada mediante el gradiente de presión venosa hepática (GPVH), el cual se obtuvo de la resta entre la presión libre de la vena hepática y su presión de enclavamiento. Se consideró respuesta al tratamiento en aquellos casos que presentaron un descenso igual o mayor del 20% del GPVH mientras recibieron tratamiento con losartán.

El ADN genómico se extrajo de leucocitos de sangre periférica, y se investigaron los polimorfismos del SRA mediante reacción en cadena de la polimerasa. La determinación del nivel plasmático de losartán se realizó mediante un ensayo de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, por su sigla en inglés) en 14 pacientes seleccionados al azar que recibieron dicha droga durante al menos dos semanas.

Resultados

No se hallaron diferencias en parámetros de función hepática, clínicos y demográficos entre los pacientes que respondieron al losartán ($n = 11$) y los que no lo hicieron, a excepción del tamaño del bazo, el cual fue mayor entre los participantes que no presentaron respuesta. Todos los pacientes pertenecían a la clasificación A de Child-Pugh.

Se halló una reducción significativa en el valor del GPVH en la totalidad de la población estudiada (de 15.5 ± 3.7 a 12.5 ± 3.8 , $p < 0.001$) y en la presión de enclavamiento (de 24.6 ± 4.2 a 22.3 ± 5.2 mm Hg, $p < 0.002$) luego de tres meses de tratamiento con losartán, sin presentarse variaciones en la hemodinamia sistémica.

Para estudiar las bases genéticas de las diferencias en la respuesta al losartán, se evaluaron las frecuencias genotípicas de las variantes de los genes del SRA (enzima convertidora de angiotensina I/D, angiotensinógeno T174M y M235T, y del AT1R).

Ninguno de los tres primeros polimorfismos se asociaron con la respuesta terapéutica al losartán.

Sin embargo, los pacientes homocigotas para el alelo A1166C del AT1R tuvieron una presión de enclavamiento pulmonar y una presión venosa hepática libre más elevada al inicio del estudio. Luego del tratamiento, aquellos casos con el genotipo AT1R AA presentaron un mayor descenso del GPVH en comparación con los pacientes con el genotipo AC/CC ($32.5 \pm 19.2\%$ contra $2.4 \pm 18.9\%$, $p < 0.01$). Así, 10 de 15 participantes con el genotipo AA y sólo 1 de 8 con el genotipo AC/CC respondieron al tratamiento farmacológico ($p < 0.01$). En consecuencia, los valores predictivos positivo y negativo para el genotipo AA fueron de 66.6% y 87.5%, respectivamente.

Los niveles plasmáticos de losartán fueron similares entre las personas que presentaron respuesta y las que no lo hicieron, por lo cual, las diferencias en la respuesta no pudieron explicarse por la concentración plasmática del fármaco.

Discusión

Comentan los autores que los datos de este trabajo son interesantes por varios motivos. Hallaron

que 25 mg de losartán diarios fueron efectivos para reducir la presión portal en cerca de la mitad de los pacientes estudiados. La diferencia en la sensibilidad al losartán observada en este y otros trabajos no fue significativamente dependiente de la concentración plasmática del fármaco. Más aun, luego de la genotipificación de las variantes de la enzima metabolizadora de la droga, CYP2C9, los niveles plasmáticos similares de losartán entre los pacientes que respondieron y aquellos que no lo hicieron, no resultan inesperados ya que en ninguno de los grupos se observó una diferencia significativa en la distribución de los genotipos de CYP2C9.

El efecto del fármaco para disminuir la hipertensión portal pudo explicarse por el descenso en la resistencia portal. Este resultado concuerda con la hipótesis de que el receptor tipo 1 activado por la angiotensina II aumenta la presión portal a través de un incremento en la resistencia vascular hepática.

Además, se halló una asociación firme entre la respuesta terapéutica a la droga y la variante A1166C del gen de AT1R. Aunque la asociación no es una señal definitiva de una relación causa-efecto, los autores sugieren que la variante A1166C podría estar involucrada en la regulación de la expresión del gen de AT1R, lo que puede afectar selectivamente la sensibilidad de la circulación intrahepática a la angiotensina II sin efectos significativos sobre la circulación sistémica. De hecho, aun en condiciones basales, el genotipo A parece influir en el estado hemodinámico de la circulación hepática ya que los pacientes homocigotas AA tuvieron presiones de enclavamiento pulmonares y presión venosa hepática libre más elevadas que los portadores de los alelos C. Por último, no se halló una asociación entre las variantes de los genes de la enzima convertidora de angiotensina y de angiotensinógeno y la respuesta terapéutica al losartán, lo que indica que los componentes del SRA pueden desempeñar un papel menor –si es que desempeñan alguno– en la hipertensión portal. Aunque, señalan los investigadores, se necesitan estudios adicionales con un número mayor de pacientes antes de poder realizar conclusiones definitivas.

Los autores concluyen que estos datos pueden aportar nuevos conocimientos no solamente acerca de los mecanismos moleculares que influyen en las respuestas a los fármacos, sino también sobre el papel del bloqueo específico del receptor tipo 1 para la angiotensina, el cual puede mejorar el manejo clínico de la hipertensión portal, “ajustando” la terapéutica de acuerdo con el perfil genético del paciente.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué genotipo del gen del receptor tipo 1 de angiotensina II se asocia con un mayor descenso en el valor del gradiente de presión venosa hepático (GPVH) en pacientes con hipertensión portal tratados con 25 mg diarios de losartán?

- A. T174M.
- B. CC.
- C. AA.
- D. M235T.

[Respuesta Correcta](#)

ANTIHIPERTENSIVOS DE ACCION PROLONGADA PARA EL INCREMENTO DIURNO DE LA PRESION

Tochigi, Japón

El pico diurno de presión arterial aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, por lo que se recomienda el control sostenido de la presión con drogas de acción prolongada.

Blood Pressure Monitoring 6(6): 349-353, Dic 2001

Autores:

Shimada K, Kario K, Umeda Y y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Medicine, Division of Cardiology, Jichi Medical School, Japón

Título original:

[Early Morning Surge in Blood Pressure]

Título en castellano:

Incremento Diurno de la Presión Arterial

Introducción

Varios estudios han establecido que el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (PA) es mejor predictor del riesgo de morbilidad cardiovascular que las lecturas clínicas de PA o la medición en el hogar. El incremento matinal de la PA parece ser particularmente perjudicial, dado que la mayoría de los eventos cardiovasculares aumentan su frecuencia por la mañana.

Comienzo de la enfermedad cardiovascular

Varios estudios epidemiológicos han informado un patrón circadiano de eventos cardíacos adversos y de accidente cerebrovascular (ACV), con un pico de incidencia de infarto de miocardio (IM), muerte súbita, ACV isquémico y hemorrágico en la mañana (6-12 h), luego de un nadir por la noche. La hora del despertar (más que la hora del día) se halla más relacionada con la presentación de eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares. Si bien se desconoce cuáles son exactamente los mecanismos subyacentes de este patrón circadiano de eventos cardiovasculares, el sistema nervioso simpático sería el principal responsable del incremento de las complicaciones en la mañana; dado que los eventos asociados con incremento de la descarga simpática –como un gran esfuerzo, enojo y estrés mental– se han relacionado con la producción de infarto. La mañana se asocia con transición de actividad simpática baja a alta y varios estudios han demostrado una supresión del pico matutino de eventos en individuos que reciben betabloqueantes.

Ruptura de la placa

La mayoría de los eventos cardiovasculares, cuando se presentan durante el sueño o el despertar, parecen ser el resultado de la ruptura de placas ateroscleróticas. La ruptura de placas en las arterias coronarias puede conducir a trombosis oclusiva, incremento de la vasoconstricción y proliferación neointimal. Las placas no necesitan ser estenosantes para romperse y provocar trombosis oclusiva. Parece altamente probable que las placas con depósito de lípidos y una delgada capa fibrosa infiltradas por macrófagos sean las más vulnerables a la ruptura. La marcada reducción de eventos cardíacos observada en estudios sobre reducción de lípidos puede depender de la estabilización de la placa y del remodelado. Es posible, señalan los autores, que la inflamación cumpla un papel dentro o alrededor de la placa como precursora de la ruptura. En las lesiones inestables se han observado células y mediadores inflamatorios y activación de metaloproteinasas.

Para apoyar este concepto se estudia el nivel sérico de proteína C-reactiva como predictor a largo plazo del riesgo de IM. No hay métodos para identificar las placas que tienden a romperse.

Desarrollo de trombosis arterial

Debido a que se ha demostrado que la trombosis arterial resulta de la ruptura de la placa y que suele ocurrir en minutos en actividades que elevan la PA sistémica, se ha postulado que la

aparición de fuerzas hemodinámicas puede precipitar la ruptura de la placa. Sin embargo, no existe evidencia disponible de ello; esto se debe a la dificultad para estudiar directamente las fuerzas hemodinámicas y la ruptura de la placa en los pacientes, y a la falta de modelos animales sobre este proceso. Por el contrario, suelen hallarse –como descubrimiento incidental de autopsias– placas rotas no acompañadas de trombosis arterial oclusiva, lo que sugiere que, en algunos casos, el evento resulta del incremento agudo de fuerzas tromboticas o vasoconstrictoras en el sitio de una placa previamente rota. Independientemente del papel de las fuerzas hemodinámicas sobre los eventos agudos, parece claro que tanto la tensión de rozamiento como la presión intraluminal son factores importantes en el desarrollo de la placa crónica y en la modulación de la acción del endotelio.

Además de las fuerzas hemodinámicas, los factores humorales y hemostáticos presentan variación circadiana y pueden desencadenar eventos aterotrombóticos temprano en la mañana, inmediatamente después del despertar. Un incremento matutino de la actividad simpática altera las fuerzas hemodinámicas y predispone a la ruptura de placas ateroscleróticas coronarias vulnerables.

Las variaciones circadianas de los factores hemostáticos y fibrinolíticos determinan hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis en la mañana, lo que promueve la formación de trombos intraluminales.

La agregación plaquetaria aumenta por la mañana, con la postura erguida. La importancia de esta variación de la función plaquetaria queda resaltada por los hallazgos del *Physicians Health Study*, en los cuales el pico de infarto matutino se atenuó en sujetos que recibieron aspirina, presumiblemente por prevención del incremento de la actividad plaquetaria que se produce por la mañana. Además, las variaciones circadianas en la coagulabilidad sanguínea se reflejan en las fluctuaciones temporales en la resistencia a la heparina; cuando se infunde heparina a una velocidad constante, tanto el tiempo de tromboplastina parcial activada y el tiempo de trombina se acortan sustancialmente por la mañana.

Factores que influyen sobre el incremento matutino de la PA

La PA y la frecuencia cardíaca siguen el patrón diurno característico, siendo mayores los niveles durante el día, con declinación hacia la medianoche. Por la mañana temprano se produce una aceleración abrupta y empinada de la PA, paralela al despertar del sueño nocturno. Se observa un incremento de la PA lento pero sostenido en las primeras horas de la mañana. La causa más importante de este cambio agudo en la PA puede ser el sistema simpático, dado que los niveles plasmáticos de catecolaminas de 24 horas se correlacionan con el patrón circadiano de la PA. El tono alfaadrenérgico es mayor en la mañana que en la noche.

Otro determinante de la elevación diurna de la PA puede ser el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La actividad de renina plasmática desciende gradualmente durante el día, alcanzando un nadir a las 16 h, seguido por un incremento gradual por la noche hasta un pico a las 8 h. El nivel plasmático de aldosterona sigue un patrón circadiano similar al de la renina plasmática, con un pico cerca de la hora del despertar. Estos patrones circadianos de concentración de renina y aldosterona son opuestos a los de la PA (la caída nocturna de la PA) y podrían constituir un efecto compensatorio para mantener la homeostasis de ésta durante el sueño. La producción de óxido nítrico parece aumentar en la mañana en sujetos normotensos; este incremento puede no presentarse en hipertensos, potenciando la vasoconstricción.

Incremento de la PA diurna como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares

El incremento diurno de PA se asocia con aparición de eventos isquémicos y ACV. En un estudio se observó que el cambio en la PA sistólica después de levantarse se correlacionó en forma significativa con el índice de masa ventricular izquierda y con la relación A/E –indicadores de la función diastólica–, pero el cambio en la PA sistólica antes del momento de levantarse no se correlacionó con ningún parámetro ecocardiográfico. Entonces, la magnitud del incremento de la PA luego de levantarse por la mañana se relaciona con la gravedad del daño del órgano blanco por la hipertensión.

En un estudio en el cual los autores evaluaron la asociación entre la PA diurna o la PA dependiente de la actividad alfaadrenérgica y la enfermedad cerebrovascular en ancianos hipertensos, hallaron que el grupo con un incremento diurno de la PA de 55 mm Hg o más tuvo mayor prevalencia de infarto cerebral silente y mayor incidencia de ACV durante el período de seguimiento de 41 meses respecto del grupo con incremento de la PA diurna menor de 55 mm Hg. Por lo tanto, en ancianos hipertensos, un aumento mayor de la PA diurna, mediado al menos en parte por una actividad

simpática alfa muy intensa, se asocia con enfermedad cerebrovascular más avanzada y con hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Presión arterial diurna como objetivo terapéutico

La PA diurna podría tornarse un importante objetivo terapéutico por dos razones. En primer lugar, para los agentes antihipertensivos tomados 1 vez por día por la mañana, el momento de depresión de los niveles plasmáticos de las drogas y por lo tanto de menor efecto farmacodinámico, suele coincidir con la elevación diurna de la PA y de la frecuencia cardíaca. La evidencia disponible sugiere que el mantenimiento de la PA durante las 24 horas podría ser necesario para obtener un beneficio completo del tratamiento antihipertensivo; en un estudio se observó regresión de la hipertrofia cardíaca en hipertensos con cambios en el promedio de la PA ambulatoria de 24 horas en comparación con lecturas de la PA clínicas o realizadas en el hogar. La otra razón de la importancia de la presión arterial diurna refiere que el riesgo cardiovascular se incrementa en este momento del día, por lo que la elevación diurna podría desencadenar eventos agudos. Las drogas antihipertensivas de efecto prolongado se caracterizan por su larga vida media con elevada relación valle/pico; estos agentes suelen administrarse 1 vez por día por la mañana porque atenúan el incremento diurno de la PA y mantienen el patrón circadiano normal de ésta. En comparación, las cronofarmacologías incorporan drogas antihipertensivas de menor duración de acción por un sistema de liberación que retrasa el comienzo, prolonga la liberación o ambos; estos agentes, que suelen diseñarse para ser administrados 1 vez por día a la hora de acostarse por la noche, liberan concentraciones pico de droga que coinciden con el incremento diurno de la PA, y establecen un control de la PA de 24 horas. Ambos esquemas, concluyen los autores, podrían proveer un control de la PA comparable y, en teoría, podrían reducir la incidencia de eventos cardiovasculares agudos durante la mañana, aunque todavía se espera evidencia al respecto.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la causa por la que el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta por la mañana?

- A. Por incremento de la actividad simpática.**
- B. Por hipercoagulabilidad.**
- C. Por descenso de la presión arterial.**
- D. 1 y 2 son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)