

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.

4 - Fluvastatina y Bisoprolol para la Reducción de la Mortalidad y Morbilidad Cardíaca Perioperatoria en Pacientes de Alto Riesgo Sometidos a Cirugía no Cardíaca

Schouten O, Poldermans D, Visser L y colaboradores

Department of Surgery, Anesthesiology and Cardiology, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos

[Fluvastatin and Bisoprolol for the Reduction of Perioperative Cardiac Mortality and Morbidity in High-Risk Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery: Rationale and Design of the DECREASE-IV Study]

American Heart Journal 148(6):1047-1052, Dic 2004

El estudio DECREASE-IV determinará la utilidad de los betabloqueantes y estatinas para reducir los eventos cardiovasculares perioperatorios.

Los pacientes sometidos a cirugía no cardíaca presentan un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, con esta última a 30 días entre 3% y 6%. El infarto de miocardio (IAM) es la complicación fatal más frecuente y representa 10% a 40% de las muertes posoperatorias. La causa de dichas complicaciones parece ser la ruptura de placas ateroscleróticas coronarias. Sin embargo, un IAM también puede ser inducido por alteración de la relación entre la demanda y aporte de oxígeno perioperatorio. Los factores involucrados incluyen estrés quirúrgico, taquicardia, hipertensión y dolor. Estos factores también pueden estar involucrados en la ruptura de la placa de ateroma. La presencia de vasospasmo, anemia e hipoxia pueden agravar esta situación.

Para determinar el efecto de los fármacos en la prevención de las complicaciones cardiovasculares perioperatorias, se ha diseñado el estudio prospectivo, aleatorizado, *Dutch Ecocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo-IV* (DECREASE-IV).

Reducción del riesgo cardiovascular prequirúrgico

En los Países Bajos alrededor de 5 000 pacientes quirúrgicos mueren al año por complicaciones cardíacas perioperatorias. En forma ideal, los factores de riesgo cardiovascular deberían identificar a aquellos pacientes que experimentan un incremento del riesgo de isquemia miocárdica perioperatoria. En los individuos con bajo o moderado riesgo (por ejemplo 2 o menos factores de riesgo), la protección farmacológica efectiva reduce el riesgo cardiovascular prequirúrgico a un nivel aceptable. Los pacientes de alto riesgo deberían ser sometidos a pruebas de ejercicio o farmacológicas para descartar isquemia miocárdica extensa.

Si un paciente de alto riesgo presenta isquemia leve o no muestra isquemia durante la prueba de estrés, la protección farmacológica podría ser suficiente. Por otro lado, los pacientes con isquemia miocárdica extensa sugestiva de enfermedad de 3 vasos o predominantemente izquierda deberían ser sometidos a revascularización coronaria antes de la cirugía.

Los betabloqueantes reducen la demanda miocárdica de oxígeno mediante la disminución de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad miocárdica. Además reducen la actividad adrenérgica, que determina la disminución de los niveles de ácidos grasos libres, provocando un cambio en el metabolismo miocárdico hacia la captación de glucosa.

Un estudio previo mostró que los pacientes hipertensos sometidos a cirugía no cardíaca que recibieron

betabloqueantes presentaron menor incidencia de isquemia miocárdica (diagnosticada con monitoreo electrocardiográfico continuo) que aquellos sin betabloqueantes (2.2% vs. 28%). El estudio DECREASE-IV demostró el efecto protector del bisoprolol, un betabloqueante selectivo, en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía vascular mayor. El bisoprolol se asoció con una reducción significativa en el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular e IAM durante el período perioperatorio de 30 días (3.3% vs. 34% de eventos).

Las estatinas tienen acciones favorables sobre la aterosclerosis y las propiedades vasculares más allá de la reducción del colesterol. Pueden atenuar la inflamación de la placa arterial coronaria e inducir su estabilidad; esto sumado a los efectos antitrombogénicos, antiproliferativos e inhibitorios de la adhesión leucocitaria. Por ello, las estatinas pueden ayudar a estabilizar las placas coronarias vulnerables y prevenir su ruptura.

En un estudio reciente, se observó una reducción del riesgo de 4 veces en la mortalidad perioperatoria por todas las causas en pacientes sometidos a cirugía vascular mayor con estatinas. Durazzo y col. informaron 68% de reducción en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares en pacientes con cirugía vascular que fueron asignados al azar a atorvastatina o placebo (8.3% vs. 26% de eventos).

Estudio DECREASE-IV

Los criterios de inclusión fueron edad mayor o igual a 40 años, cirugía electiva no cardíaca y riesgo de muerte cardiovascular mayor del 1%. En tanto, los criterios de exclusión comprendieron contraindicación para betabloqueantes o estatinas, enfermedad coronaria inestable, enfermedad de 3 vasos o izquierda, colesterol elevado y cirugía de emergencia. El objetivo general es determinar la eficacia clínica de los betabloqueantes y estatinas en pacientes sometidos a cirugía mayor no cardíaca.

De acuerdo con el resultado de la evaluación de riesgo, los pacientes con más de 2% de riesgo de muerte cardiovascular perioperatoria serán evaluados en forma más profunda con una prueba de estrés miocárdico.

Los pacientes serán asignados al azar a recibir betabloqueantes (bisoprolol), estatinas (fluvastatina), combinación de ambos o ninguno de los dos (grupo control). La medicación se administrará 0-30 días antes de la cirugía y será continuada hasta 30 días luego de ésta. La dosis inicial de bisoprolol es de 2.5 mg/día por vía oral si la frecuencia cardíaca en reposo es superior a 50 latidos por minuto (lpm). Durante la internación se ajustará la dosis de bisoprolol hasta obtener una frecuencia cardíaca de 50-70 lpm. A los pacientes que no puedan recibir bisoprolol por vía oral en el período perioperatorio, se les aplicará metoprolol intravenoso. La administración será momentáneamente interrumpida si la frecuencia cardíaca es menor de 50 lpm o la presión sistólica baja de 100 mm Hg, o se sospecha insuficiencia cardíaca congestiva, broncospasmo, bloqueo AV de primer grado con intervalo PR mayor de 0.30 segundos o bloqueo AV de segundo o tercer grado. Los pacientes asignados a estatinas comenzarán con 80 mg/d de fluvastatina de liberación lenta por vía oral antes de la cirugía. En caso de que no puedan ingerirla, se les administrará por sonda nasogástrica.

Para determinar los eventos cardíacos perioperatorios se realizará un electrocardiograma (ECG) los días 1, 3 y 7 luego de la cirugía, junto con análisis de sangre para evaluar las enzimas cardíacas y hepáticas. Los pacientes serán evaluados 30 días y 1 año luego de la operación. El objetivo de eficacia primario será determinar el impacto de la administración perquirúrgica de bisoprolol, fluvastatina o ambos sobre la

incidencia de eventos cardiovasculares (CV) a 30 días (combinación de muerte cardiovascular e IAM no fatal) en pacientes de moderado y alto riesgo sometidos a cirugía no cardíaca. La definición de IAM utilizada será la correspondiente al consenso del *Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee* para la redefinición de IAM. Los objetivos secundarios son determinar la influencia de la administración perioperatoria sobre la incidencia de mortalidad total, muerte CV e IAM no fatal a 1 año; la duración de la internación; la incidencia a 30 días de arritmias cardíacas clínicamente significativas e insuficiencia cardíaca (IC); y la necesidad de revascularización coronaria. Además, el estudio DECREASE-IV tiene 5 objetivos de seguridad: la incidencia de miopatías y la incidencia a 30 días de IC, de bradicardia, de hipotensión y de disfunción hepática clínicamente significativas.


Se anticipa una reducción del riesgo relativo de 30% (*odds ratio* 0.7) asociado con el tratamiento con bisoprolol y con fluvastatina. La combinación de ambos podría reducir el riesgo relativo en un 50% en comparación con el grupo control. Para ello, se requiere un tamaño de muestra de 6 000 pacientes con 1 500 sujetos en cada grupo.

El estudio DECREASE-IV fue diseñado como un protocolo de investigación por la unidad de epidemiología del departamento de cardiología en el *Erasmus Medical Center*, Rotterdam, Holanda.

Qué enseñará el estudio DECREASE-IV

Este estudio ha sido diseñado para mostrar nuevos enfoques respecto de la mejor terapia farmacológica para prevenir las complicaciones cardiovasculares perioperatorias.

Esto es de vital importancia ya que las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca, con un índice de mortalidad de 3% a 6% en sujetos de riesgo moderado a alto. Además de la mortalidad, las complicaciones cardiovasculares perioperatorias requieren una estadía hospitalaria prolongada, por lo que un hallazgo positivo del estudio DECREASE-IV tendrá un efecto beneficioso sobre la mortalidad, morbilidad y costos perioperatorios.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05511005.htm

5 - Depresión y Enfermedad Cardiovascular: Importancia de su Reconocimiento

Rumsfeld J y Ho M

Section of Cardiology, Denver Veterans Affairs Medical Center; Division of Cardiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, EE.UU.

[*Depression and Cardiovascular Disease: A Call for Recognition*]

Circulation 111(3):250-253, Ene 2005

Se recomienda el tratamiento de la depresión en los pacientes con patología cardiovascular.

En 1628 William Harvey definió el sistema circulatorio tal como hoy lo conocemos y propuso una relación entre la mente y el funcionamiento del corazón. Esta asociación recibió poca atención por más de 300 años hasta que se publicó un estudio en el cual se demostraba que los pacientes deprimidos al momento de un infarto de miocardio (IAM) presentaban elevada mortalidad en comparación con los sujetos sin depresión (Frasure-Smith y col., 1993).

Desde ese momento, más de 100 estudios han investigado esta relación; se halló que la depresión es prevalente (entre 20% a 35%) en poblaciones con enfermedad cardiovascular

(ECV), y que puede predecir la aparición de la ECV y de resultados adversos en pacientes con ECV preexistente. La depresión, sin embargo, se encuentra fuera del espectro de estudio cardiovascular, en gran parte debido a la confusión sobre la naturaleza de la asociación entre depresión y ECV y el papel de los cardiólogos respecto de los pacientes depresivos.

Mallik y col. (2005), quienes evaluaron a 963 pacientes con cirugía de puente aortocoronario (PAC), hallaron que el 25% presentaba síntomas de depresión perioperatorios. Se observó una relación inversa entre la gravedad de los síntomas depresivos perioperatorios y la mejoría del estado funcional 1 año después de la cirugía.

Los pacientes con síntomas depresivos moderados a graves presentaron un tercio menos de probabilidad de experimentar mejoría física tras la operación. Es decir, los síntomas depresivos perioperatorios parecen disminuir los beneficios de la cirugía de PAC.

Por varios motivos, señalan los autores, el estudio de Mallik constituye una importante contribución.

En primer lugar, los síntomas depresivos resultaron predictores más importantes de falta de mejoría funcional que las variables como IAM previo, diabetes y fracción de eyección; lo cual muestra la importancia clínica de la asociación.

En segundo término, la relación fue más pronunciada en mujeres que en hombres; esto podría explicar los motivos por los cuales las mujeres pueden presentar menor beneficio funcional con el PAC y sugiere la importancia de considerar a la depresión un cofactor en mujeres que son sometidas a cirugía cardíaca.

En tercer lugar, la mayoría de los pacientes sobrevive al PAC, de modo que los resultados en lo que se refiere a los síntomas, estado funcional y calidad de vida tienen gran importancia, similar a la de cualquier beneficio de la cirugía sobre la supervivencia; en efecto, muchos pacientes expresan el deseo de una calidad de vida igual o mayor a su deseo de cantidad de vida. Cabe preguntarse, señalan, si la depresión constituye un factor de riesgo de ECV o un marcador de riesgo relacionado indirectamente con ECV por variables conductuales, o un evento secundario provocado por eventos médicos como la cirugía cardíaca. La depresión, agregan, se asocia con varias alteraciones fisiológicas que pueden contribuir a resultados cardíacos adversos.

Los pacientes con depresión tienen un tono simpático elevado, hipercortisolemia, niveles de catecolaminas elevados, activación plaquetaria anormal, incremento de marcadores de la inflamación y disfunción endotelial. Estos trastornos están presentes en pacientes depresivos sin ECV (mecanismos relacionados con la depresión en sí).

Una hipótesis para explicar la conexión entre depresión y ECV involucra al estrés emocional, el cual parece ser uno de los más potentes inductores de depresión. En situación de estrés se activan el eje hipotalámico-hipofisario-adrenocortical (HHA) y el sistema simpático-adrenomedular (SA). La predisposición genética, como los polimorfismos genéticos del transportador de serotonina, junto con la interacción entre genes y ambiente, podrían explicar por qué algunos individuos se recuperan de los eventos estresantes de su vida y otros manifiestan depresión.

En esencia, los pacientes con depresión se encuentran en un estado constante de estrés percibido, con activación continua del eje HHA y del sistema SA. En modelos animales, el estrés causa desregulación serotoninérgica, lo que conduce a una reducción de la actividad monoaminérgica cerebral y a depresión. La activación persistente de los ejes HHA y SA resulta en alteraciones de la función plaquetaria, tono autonómico, inflamación y función endotelial. Esta hipótesis unificadora de respuesta al estrés sugiere la forma en que la depresión podría ser un factor de riesgo directo tanto para la aparición de ECV como para el incremento de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedad preexistente.

Los mecanismos conductuales también podrían explicar, de modo parcial o total, la asociación entre depresión y ECV. Los pacientes con depresión suelen mostrar menor adhesión a la

medicación prescrita, a las recomendaciones sobre el estilo de vida (abandono del tabaco, ejercicio), a practicar medidas de autocontrol (monitoreo del peso y ajuste con diuréticos en la insuficiencia cardíaca) y a realizar las evaluaciones cardiológicas recomendadas. Los médicos pueden indicar la mejor terapia según guías de consenso (aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas); sin embargo, los pacientes con síntomas depresivos pueden simplemente no seguir estas recomendaciones, con el consecuente incremento del riesgo de resultados adversos. En este contexto, la depresión en sí no es una causa directa de resultados adversos, pero constituye una barrera para un tratamiento cardíaco óptimo.

Otra posibilidad señala que la depresión es una manifestación secundaria en pacientes cardíacos; de modo que los individuos con ECV más grave o con mayor carga de condiciones comórbidas pueden volverse depresivos por reacción a la enfermedad. En este caso, el resultado adverso es consecuencia de una mayor carga debido a la enfermedad, pero no de la depresión por sí misma.

Varios factores se contraponen a esta explicación, al menos como único mecanismo para la asociación entre depresión y ECV. Numerosos trabajos, incluido el de Mallik y colaboradores, señalan como conclusión que la depresión es un predictor independiente del resultado. Además, en varios estudios la depresión precede a la ECV. En cohortes de pacientes sanos la depresión es predictora del primer episodio de IAM y de muerte cardíaca.

Los mecanismos que podrían explicar la relación entre depresión y ECV aún no han sido establecidos, señalan los autores. Independientemente del mecanismo, varios factores subrayan la importancia de la detección y tratamiento de la depresión en pacientes cardíacos. Por ejemplo, como enfermedad comórbida, es prevalente en pacientes con ECV y se caracteriza por gran morbilidad (falta de esperanza, baja calidad de vida) y también por incremento del riesgo de mortalidad a causa del suicidio.

La depresión suele ser subdiagnosticada y subtratada por los médicos en general y mucho más en poblaciones con ECV. Por otro lado, si se relaciona con ECV por mecanismos fisiológicos, entonces su reconocimiento y tratamiento podría conducir a mejores resultados mediante la modificación de las alteraciones fisiológicas que acompañan a la depresión. Y si se asocia con ECV por mecanismos conductuales, entonces el adecuado diagnóstico y tratamiento podría contribuir a derribar la "barrera de la depresión" y a mejorar la adhesión a la medicación, a los cambios del estilo de vida y a la adecuada evaluación y seguimiento.

Respecto del tratamiento de la depresión, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) parecen ser seguros en pacientes cardíacos y pueden mejorar tanto los síntomas depresivos como la calidad de vida. Los ISRS incrementan los niveles de monoaminas cerebrales y parecen revertir varias de las alteraciones fisiológicas asociadas con la depresión, lo que se observa en la normalización de la excreción urinaria de cortisol, en la mejoría de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y en la reducción de la activación plaquetaria y de los marcadores de la inflamación. La terapia cognitiva también puede ser un tratamiento efectivo para la depresión, aplicada como terapia adjunta o alternativa cuando no se desea el tratamiento con drogas.

Los estudios realizados hasta el momento no han probado que el tratamiento de la depresión mejore la morbilidad ni la mortalidad cardiovascular.

Sin embargo, la investigación de esta hipótesis aún es escasa y la falta de evidencia no constituye prueba de ineficacia. Un estudio mostró que los pacientes tratados con ISRS presentaban menor mortalidad cardiovascular y global. Los datos de observación también sugieren que los ISRS pueden asociarse con reducción del IAM. Los autores señalan que se necesitan mayor cantidad de estudios para determinar si el tratamiento de la depresión con ISRS puede mejorar los resultados cardiovasculares. No obstante, esto no debe impedir la adecuada detección y tratamiento de la depresión

en pacientes con ECV para obtener mejoría sobre el estado de depresión en sí, tratándose de la tercera causa de morbilidad en el mundo.

Se han diseñado recientemente cuestionarios para detectar depresión; entre éstos el *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), que es fácil de realizar y se completa en menos de 5 minutos. Un puntaje de PHQ-9 > 10 tiene una sensibilidad y especificidad para la depresión del 88%; ante este puntaje debe considerarse el tratamiento. Los médicos de atención primaria pueden tratar > 75% de los casos de depresión, con derivación al psiquiatra en situaciones complejas (depresión con psicosis o ideación suicida).

Las guías actuales para el manejo de pacientes con PAC, IAM y angina crónica recomiendan la evaluación para detectar síntomas de depresión y considerar su tratamiento. La falta de reconocimiento de la depresión en individuos con ECV, concluyen los autores, constituye una falla en la atención de los pacientes.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05511013.htm

6 - El Antagonista Cálculo Lercanidipina Mejora la Vasodilatación de la Arteria Braquial en Pacientes con Vasoespasmo Coronario

Janaviciene S, Laucevicius A, Subkovas E y colaboradores

Centre of Cardiology and Angiology, Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos; Heart Clinic, Vilnius University, Vilna, Lituania

[Calcium Antagonist Lercanidipine Improves Endothelium-dependent Vasodilatation of the Brachial Artery in Patients With Proved Coronary Vasospasm]

Seminars in Cardiology 11(1):15-23, 2005

El tratamiento con lercanidipina podría ser de elección en sujetos con angina vasoespástica debido a sus efectos beneficiosos sobre la dilatación arterial mediada por el flujo.

El vasoespasmo coronario desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la angina variante y es importante en todas las formas de enfermedad coronaria como en el infarto de miocardio y la muerte súbita de origen cardíaco.

La respuesta coronaria vasomotora a la infusión de agonistas del óxido nítrico como acetilcolina es un método aceptado para la evaluación de la función vasomotora dependiente del endotelio, ya que dilata las arterias coronarias normales pero produce constricción en vasos coronarios ateroscleróticos y en los lesionados.

Debido a que la dilatación dependiente del flujo en la arteria braquial es un método no invasivo, esta técnica podría ser aplicada en estudios grandes para establecer la disfunción del endotelio en el vasoespasmo coronario. Los antagonistas cálcicos pueden mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio, efecto que se halla relacionado con la actividad antioxidante, la cual puede restaurar la disponibilidad de óxido nítrico.

El objetivo principal de este trabajo, comentan los autores, fue evaluar si el tratamiento con el antagonista cálcico lercanidipina, perteneciente a la familia de las dihidropiridinas, puede mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria braquial en pacientes con vasoespasmo coronario comprobado. El segundo objetivo fue analizar si la mejoría en la función endotelial puede aliviar los episodios de dolor torácico en pacientes que padecen vasoespasmo.

Diseño y métodos

El estudio incluyó 63 pacientes con vasoespasmo comprobado por métodos cinecoronariográficos. El diagnóstico

del vasoespasmó incluyó la presencia de dolor retroesternal típico; la ausencia de anomalías en el electrocardiograma de 12 derivaciones efectuado en reposo y en ausencia de dolor; función ventricular derecha e izquierda normal evaluada mediante ecocardiografía; angiogramas coronarios normales; y una prueba de provocación con acetilcolina positiva. Otros criterios adicionales fueron la presencia de cambios electrocardiográficos semejantes a la isquemia durante la prueba de estrés con ejercicios o durante dolor torácico en reposo, prueba ecocardiográfica de estrés positiva e infarto de miocardio previo sin disfunción ventricular izquierda.

Para la determinación de la dilatación mediada por el flujo (DMF) y dependiente del endotelio en la arteria braquial derecha, se obtuvieron imágenes en modo B de la sección longitudinal de esta arteria, a una distancia de 1 cm a 8 cm por encima del codo mediante un transductor lineal. Estas imágenes fueron captadas por una computadora que empleó un programa comercial.

La prueba de DMF dependiente del endotelio se realizó en posición supina en un ambiente tranquilo y con control de la temperatura. Se colocó un manguito de presión alrededor del antebrazo, justo por debajo del codo.

Se evaluó la respuesta dependiente del endotelio como la dilatación de la arteria al incremento del flujo. Luego de 15 a 20 segundos, el manguito se insufló a 100 mm Hg por encima de la presión sistólica del participante durante 5 minutos, y luego se desinfló para inducir hiperemia reactiva. La DMF se calculó como el cambio porcentual máximo en el diámetro de la arteria por encima del valor inicial. Luego de la colocación de un catéter femoral, se inyectaron dosis crecientes de 6, 20 y 60 mg de acetilcolina en la arteria coronaria izquierda por un período de 2 minutos y con al menos un intervalo de tiempo igual entre cada inyección. Al evidenciar espasmo coronario epicárdico mayor del 50%, se inyectó un bolo de 300 mg de dinitrato de isosorbide.

Al comienzo del estudio y a los seis meses, se obtuvieron muestras de sangre, se realizó una prueba de estrés con ejercicios y, para cuantificar los efectos emocionales y físicos de la angina, se empleó el *Seattle Angina Questionnaire* (SAQ) con puntaje de 0 a 100. La evaluación de la DMF se realizó en todos los pacientes con una prueba positiva a la acetilcolina y se administró lercanidipina durante 6 meses sin cambiar el tratamiento que recibían.

Resultados

Cincuenta y tres pacientes completaron el estudio sin efectos adversos durante el período de seguimiento. Durante el curso del trabajo, no ocurrieron internaciones o fallecimientos. Uno de los pacientes no incluidos presentó un infarto de miocardio al decimoquinto día, por lo cual fue retirado de la investigación. La edad promedio de los participantes fue de 57.5 años, y el 66.1% correspondió al sexo femenino. El 71.4% tenía hipertensión arterial, el 58.8% hipercolesterolemia y el 21% intolerancia a la glucosa o diabetes. La terapéutica de los participantes no cambió durante el estudio. El 61% recibía inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el 34.9% betabloqueantes y el 14.3% diuréticos.

Ninguno recibía estatinas. Al inicio, el número de episodios mensuales de dolor torácico fue de 25, con una duración promedio de 15 minutos según lo evaluado mediante el SAQ. Luego de 24 semanas de tratamiento con lercanidipina el número de episodios se redujo a 5 por mes y la duración promedio a 5 minutos.


Se detectó una mejoría significativa ($p = 0.0004$) en la DMF de la arteria braquial luego del ensayo con el antagonista cálcico en comparación con los resultados iniciales. Se halló un cambio estadísticamente positivo en la DMF luego del tratamiento en pacientes con vasoespasmó coronario independientemente de la presencia o ausencia de hipertensión, hipercolesterolemia y tratamiento farmacológico.

Discusión

La angina vasoespástica es un hallazgo menos frecuente que

la angina crónica estable. La remisión espontánea es un resultado común en los sujetos occidentales, los cuales podrían no tener síntomas con el tratamiento prolongado con un antagonista cálcico. Los fármacos de esta clase actúan mediante la interferencia de la entrada de calcio a las células musculares lisas y a través de la mejoría de la función endotelial de las arterias coronarias.

En este trabajo, señalan los autores, se pudo mostrar con claridad un efecto estadísticamente significativo y positivo de la administración durante seis meses de lercanidipina sobre la DMF de la arteria braquial en pacientes con vasoespasmó coronario comprobado, independientemente de la presencia o ausencia de hipertensión, diabetes o dislipemia. De esta manera, la DMF en la arteria braquial podría servir como una herramienta no invasiva para probar el efecto de un antagonista cálcico sobre la función endotelial, que podría utilizarse en la práctica diaria. Los cambios observados con la administración de lercanidipina en pacientes con angina vasoespástica prueba que el tratamiento con este antagonista sería la terapéutica de elección en esta patología. La mejor función endotelial observada en la arteria braquial se acompaña de mejoría en las características del dolor torácico y en los cambios isquémicos inducidos por el estrés.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05713018.htm

7 - ¿Existe Relación entre la Enfermedad de Alzheimer, la Enfermedad Coronaria y la Diabetes?

Forrester JS

[Are Alzheimer's, CAD, and Diabetes Related?]

Cardiosource, 1-4 Mar 2005

Algunas enfermedades progresivas comparten mecanismos patogénicos, entre ellos la inflamación; de allí la importancia de las terapias antiinflamatorias.

En una revisión de 2003, el autor describió la evolución de la ruptura de la placa de ateroma y su participación en los síndromes coronarios agudos. La biología celular de la ruptura de la placa sugiere que la inflamación desempeña un papel primordial. Varias citoquinas inflamatorias contribuyen con la patogenia de la aterosclerosis y de la ruptura de la placa, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF); interleuquinas (IL), metaloproteinasas de matriz (MMP) y el factor transformante de crecimiento beta (TGF-beta). Este fenómeno no es único de la aterosclerosis; de hecho, muchas enfermedades crónicas progresivas se caracterizan por niveles tisulares elevados de citoquinas, mayor apoptosis celular y fibrosis progresiva, lo cual sugiere un patrón patogénico común.

Sin embargo, los tres procesos son fisiológicos y positivos en términos de cicatrización de heridas: la inflamación protege contra amenazas externas e internas, la fibrosis es una de las respuestas del organismo en la cicatrización de las heridas y la apoptosis contribuye con el equilibrio interno al eliminar células dañadas o que ya no son necesarias. El TNF interviene en la fibrosis y apoptosis.

Síndrome metabólico y diabetes

La proteína C-reactiva de elevada sensibilidad (hsPCR) es un marcador de inflamación de bajo grado y es uno de los factores pronósticos más promisorios. Los estudios prospectivos sugieren que la determinación de la hsPCR agrega información independiente de los niveles de lipoproteínas de baja densidad

(LDL) y de los factores de riesgo Framingham. Por su parte, las recomendaciones más nuevas aconsejan aplicar esta medición en la valoración del riesgo cardiovascular.

Además, la hsPCR agrega valor pronóstico a todos los niveles del síndrome metabólico y en la predicción de diabetes tipo 2. La concentración de hsPCR se correlaciona con hipertrigliceridemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, obesidad central, hipertensión, hiperglucemia en ayunas, resistencia a la insulina, fibrinólisis alterada y con disfunción endotelial. En el *Women's Health Initiative* (WHI), las participantes con niveles más elevados de hsPCR tuvieron riesgo más de 4 veces superior de presentar diabetes; lo mismo se observó en el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS). La resistencia a la insulina puede ser causada por la exposición crónica al TNF, que induce un descenso del 73% en la utilización de glucosa en 24 horas. Lo mismo ocurre con la IL-6 e IL-8.

Enfermedad de Alzheimer

Los mecanismos inflamatorios en el sistema nervioso central contribuyen con las alteraciones cognitivas mediante interacciones mediadas por citoquinas entre neuronas y células de la glia, un fenómeno cada vez más apreciado en el caso de patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. En la primera de ellas, los depósitos de beta-amiloide y las redes de neurofibrillas son características histológicas en el tejido cerebral. En la región de dichos depósitos hay marcado incremento de la expresión de citoquinas inflamatorias.

La inflamación, demostrada por elevación de los niveles de hsPCR, también parece preceder a la aparición de enfermedad de Alzheimer. Los investigadores del *Honolulu-Asia Aging Study* determinaron la concentración de hsPCR en 1 050 hombres clasificados en cuartiles según los niveles de PCR. En comparación con los sujetos con PCR en el cuartilo inferior (por debajo de 0.34 mg/l), los enfermos con PCR en los tres cuartiles superiores tuvieron riesgo tres veces más alto de presentar enfermedad de Alzheimer o demencia. Más aun, esta correlación fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular. Los autores del trabajo concluyeron que ciertos marcadores inflamatorios pueden reflejar mecanismos de enfermedad relacionados con demencia y que dichos indicadores pueden ser detectados mucho antes de que aparezcan manifestaciones clínicas de enfermedad.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Los mediadores inflamatorios producen múltiples efectos deletéreos sobre la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Se vio que el TNF-alfa está elevado en estos enfermos y es posible que la progresión de la patología obedezca, al menos en parte, a los efectos tóxicos de citoquinas endógenas sobre el corazón y la vasculatura.

No obstante, la hipótesis no significa que las interleuquinas provoquen *per se* ICC; su expresión excesiva más bien contribuiría con la evolución de la enfermedad. El TNF-alfa, además de estar aumentado en pacientes con ICC, interviene en la patogenia y progresión del remodelamiento del ventrículo izquierdo.

En opinión del autor, la información en conjunto sugiere que las citoquinas están considerablemente elevadas en el miocardio del corazón con ICC, inducen alteraciones en la matriz estructural del miocardio y causan apoptosis de los miocitos. Es por ello que en pacientes con ICC, la concentración de citoquinas se correlaciona con mediciones clínicas y hemodinámicas de función cardíaca y predice la respuesta a la cirugía reparadora.

Estas enfermedades crónicas comparten ciertos aspectos epidemiológicos, fisiológicos y clínicos. En cada una de ellas hay exposición prolongada a un factor que causa inflamación tisular (LDL oxidadas en aterosclerosis o beta-amiloide en enfermedad de Alzheimer).

Asimismo, comparten la presencia de citoquinas inflamatorias elevadas en plasma y tejidos.

Las estrategias terapéuticas antiinflamatorias representan


un intento por revertir la progresión de tales patologías. Por ejemplo, se ha visto que en diabetes la administración de rosiglitazona se asocia con una respuesta antiinflamatoria con reducción de un 40% en la concentración de PCR y un descenso del 20% en los niveles de MMP.

Las estatinas también ejercen acción antiinflamatoria; reducen la expresión de citoquinas inflamatorias, MMP y moléculas de adhesión y estos efectos son independientes de la acción hipocolesterolemica. En un estudio en 51 enfermos con insuficiencia cardíaca no isquémica, el uso de simvastatina durante 14 semanas se acompañó de descenso del colesterol asociado a LDL y de disminución sustancial del TNF-alfa, IL-6 y péptido natriurético cerebral. La terapia con estatinas disminuyó los marcadores de inflamación y mejoró el equilibrio neurohormonal y la función cardíaca, con lo cual las manifestaciones clínicas también mejoraron. Los hallazgos sugieren que las estatinas pueden ser terapéuticamente útiles en pacientes con ICC, inclusive en sujetos en quienes no parecen existir indicaciones precisas para dichos agentes.

En un subgrupo de individuos diabéticos en el *Heart Protection Study* (HPS), la simvastatina redujo la incidencia de eventos cardíacos en un 27% en pacientes con LDL inferior a 116 mg/dl. Los autores del trabajo concluyeron que las estatinas deberían considerarse en todos los enfermos con diabetes y riesgo cardiovascular suficientemente alto, independientemente de los valores iniciales de colesterol en sangre.

Por otra parte, las estatinas han mostrado algunos resultados alentadores en enfermedades neurológicas. El análisis de la *United Kingdom General Practitioners Research Database* mostró que las estatinas reducían el riesgo de demencia en un 70%, independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipidemia no tratada o de la exposición a otros agentes hipolipemiantes. Los efectos antiinflamatorios de las estatinas también se observaron en modelos humanos y animales de esclerosis múltiple.

También se han obtenido resultados alentadores en términos de riesgo de cáncer. Las estatinas se asociaron con un descenso del 51% del riesgo de aparición de cáncer colorrectal. Por su parte, una investigación del *Oregon Health & Science University Cancer Institute* reveló que los hombres que recibían estatinas tenían 58% menos de riesgo de cáncer de próstata. El mecanismo beneficioso propuesto en estos casos es la interrupción del crecimiento celular, con lo cual se agrega un efecto favorable más a los ya conocidos de estas drogas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05615004.htm

8 - Dislipidemia e Inflamación: Un Mecanismo Evolutivo Conservado

Esteve E, Ricart W y Fernández Real J

Sección de Diabetes, Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Girona «Dr. Josep Trueta», Girona, España

[Dyslipidemia and Inflammation: An Evolutionary Conserved Mechanism]

Clinical Nutrition 24(1):16-31, Feb 2005

Los cambios lipídicos del síndrome metabólico podrían considerarse un mecanismo de reparación tisular dañino debido a la persistencia del estímulo.

El transporte de ácidos grasos y colesterol por lipoproteínas plasmáticas permite su acceso a varios tejidos. La infección e inflamación desencadenan cambios conocidos como respuesta de fase aguda (RFA), durante la cual se observa aumento de triglicéridos (TG) séricos y reducción del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), aunque también puede

ocurrir disminución del colesterol total (CT) y del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Esta RFA protege contra el daño tisular y facilita los mecanismos de reparación.

Estos trastornos del metabolismo lipídico, mediados por citoquinas, se producen en función de la reducción de la toxicidad de agentes biológicos y químicos perjudiciales; de esta manera, se redistribuyen nutrientes en células importantes en la defensa del huésped. Las alteraciones producidas tienen por objetivo el direccionamiento de lipoproteínas a sitios de daño; el incremento del aporte de lípidos a las células inmunes; ligar virus y cristales de urato; e inducir la lisis de algunos parásitos y ligar productos microbianos. Las lipoproteínas se unen a la porción lipídica A del lipopolisacárido (LPS) y previenen que estimule a monocitos y otras células, protegiendo al huésped de sus efectos tóxicos. La apolipoproteína E (ApoE) también puede unirse a LPS.

Si bien los efectos iniciales son beneficiosos, los trastornos lipídicos de la inflamación crónica conducirán al incremento del riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia. La acumulación de lípidos en los macrófagos resulta en la formación de células espumosas que se acumulan en la pared arterial para formar estrías grasas que evolucionan a placas de ateroma.

Cambios en HDL

Las partículas de HDL son fundamentales para el transporte inverso de colesterol y protegen contra la enfermedad coronaria. Los cambios en estas partículas durante la inflamación reducen los niveles de HDLc y alteran las propiedades antioxidantes de HDL y LDL. La reducción del HDLc parece deberse a la disminución de la captación de colesterol por las células y al aumento de su metabolismo. Existe una relación inversa entre HDLc y los parámetros de inflamación (incremento de interleuquina [IL] 6 y receptores solubles de factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]).

El HDL es un aceptor de colesterol, proceso facilitado por el gradiente de colesterol hacia HDL y por la interacción de pre-B-HDL y ABCA1 (ATP *binding cassette* A1), un transportador de colesterol; la activación del ABCA1 parece ser el primer paso del transporte inverso de colesterol y es importante para el control de los niveles plasmáticos de HDL. En macrófagos, la activación de receptores hepáticos X (RXR) induce la expresión de genes involucrados en la salida de colesterol, como ABCA1, proteína para transferencia de fosfolípidos (PTF) y ApoE, que transfieren el exceso de colesterol a ApoA-I. En modelos animales los RXR sintéticos reducen la aterosclerosis. El LPS y las citoquinas inhiben la salida de colesterol de las células por reducción de la expresión de ABCA1 y por incremento del colesterol intracelular.

Estos cambios podrían explicar la causa por la cual los pacientes con activación de la respuesta inflamatoria presentan bajos niveles de ApoA-I y HDLc.

El transporte inverso de colesterol requiere ApoA-I para remover el colesterol de las células. La lipasa hepática (LH) está involucrada en la remoción de TG de las VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y remanentes de quilomicrones, facilitando la captación de estas partículas de la circulación, interviene en la conversión de VLDL a LDL e hidroliza TG de HDL. Esto resulta en la formación de pequeñas partículas de HDL pre-B, con un importante papel en la remoción de colesterol de las células. Durante la RFA la actividad de la LH disminuye, lo que podría contribuir a un incremento de TG. La lecitina colesterol acil transferasa reesterifica el colesterol; esto permite el movimiento de colesterol desde las células hacia las partículas de HDL, lo que resulta en partículas de HDL más grandes. La inflamación también reduce la lecitina colesterol acil transferasa.

Todos los cambios en las enzimas del transporte inverso de colesterol conducen a menores niveles de HDL, reducción del tamaño de sus partículas y cambios en su composición, lo que resulta en disminución de ésteres de colesterol y aumento de colesterol libre y de TG en HDL.

Estas partículas de HDL más pequeñas tienen un

metabolismo más rápido. Las HDL de fase aguda tienen menor nivel de paraoxonasa, proteína que protege del estrés oxidativo, lo que determina la pérdida de la función antioxidante de las HDL.

La fosfolipasa A2 no pancreática es una proteína de fase aguda, cuyos niveles son predictores de enfermedad coronaria y aceleran el desarrollo de aterosclerosis; además, hidroliza fosfolípidos de HDL y reduce el tamaño de las partículas de HDL. La transferrina tiene funciones antiaterogénicas y disminuye durante la RFA, lo que reduce la protección de HDL contra la oxidación de LDL.

La capacidad de diferentes lipoproteínas de neutralizar el LPS depende de su contenido de fosfolípidos. Las partículas de HDL contienen la mayoría de los fosfolípidos circulantes y son las principales ligadoras de LPS. Durante la infección, los fosfolípidos de HDL disminuyen, lo que reduce la capacidad de las HDL de ligar LPS. Los fosfolípidos de VLDL y LDL aumentan y se convierten en las principales lipoproteínas ligadoras de LPS durante la infección grave. Estos cambios sugieren un mecanismo compensador para proteger al huésped de LPS y podrían explicar el aumento de los TG durante la RFA.

Cambios en VLDL

En pacientes con infección crónica se suele describir hipertrigliceridemia. La terapia con fibratos y estatinas reduce los TG, pero también las citoquinas (IL-6) y proteínas de fase aguda; esto sugiere que hay una asociación entre ambas vías. La hipertrigliceridemia asociada con la inflamación ha sido atribuida a la disminución de la depuración y al incremento de la producción de lipoproteínas.

El aumento de la producción de partículas hepáticas ricas en TG es secundario al aumento de la reesterificación de ácidos grasos plasmáticos provenientes del incremento de la lipólisis y del aumento de la síntesis de ácidos grasos en el hígado. Altas dosis de LPS pueden inhibir la depuración de TG por disminución de la actividad de lipoproteína lipasa (LPL) y por disminución de los niveles de ApoE asociados con VLDL, con menor captación celular de partículas ricas en TG. Durante la inflamación aumenta la proporción de TG, fosfolípidos y colesterol en VLDL y LDL, mientras que disminuyen en HDL.

Cambios en LDL y colesterol

La mayoría de las partículas de LDL derivan del catabolismo intravascular de VLDL. El LDLc disminuye durante la sepsis, lo que se asocia con mayor mortalidad. La inflamación provoca la desregulación del receptor de LDL (LDL-R) —el cual media el catabolismo de LDL— e induce la expresión de receptores depuradores y la generación de células espumosas. Estos mecanismos de acumulación celular de colesterol podrían explicar la reducción de LDLc durante la RFA. También se observa disminución del tamaño de las partículas de LDL y aumento de su susceptibilidad a la oxidación durante la inflamación.

Las partículas de LDL pequeñas y densas presentan mayor aterogenicidad debido a su menor afinidad por el LDL-R, mayor capacidad de oxidación y mayor captación por las células espumosas. El aumento de la oxidación de LDL se debe a la disminución de la acción protectora de HDL durante la RFA.

La lipoproteína(a) [LP(a)] se comporta como un reactante de fase aguda y podría actuar para acelerar la reparación tisular. Sus propiedades similares a las del factor de crecimiento podrían promover la reparación vascular, y la regeneración celular podría producirse por la gran cantidad de colesterol transportada por la lipoproteína.


Conclusiones

Las lipoproteínas están involucradas en la respuesta del huésped a la infección y a la destrucción tisular. Durante la enfermedad aguda se altera el aporte de colesterol al hígado para su excreción, lo que permite que el colesterol permanezca en los tejidos, donde es necesario para reparación y regeneración de las membranas dañadas. Las lipoproteínas ricas en colesterol y TG pueden ligar y detoxificar al LPS bacteriano.

Actividades diarias como cepillarse los dientes o defecar suelen introducir LPS en la circulación. La proteína ligadora de LPS circula en asociación con lipoproteínas que contienen apoB, y es necesaria para inducir una rápida respuesta inflamatoria, esencial para la resistencia a las bacterias.

La captación de LPS por LDL, considerada beneficiosa durante la infección aguda, es potencialmente dañina durante la inflamación crónica. El transporte de estos complejos dentro de la pared arterial podría iniciar una respuesta inflamatoria y reacción aterosclerótica. Los ancianos con menores concentraciones de colesterol podrían estar más expuestos a las toxas externas si las concentraciones séricas de colesterol se encuentran debajo del límite de seguridad hipotético.

Cuando la inflamación no puede reparar el daño se convierte en una reacción perjudicial; así, los cambios lipídicos se tornan crónicos, con formación de lesiones ateroscleróticas. La cascada inflamatoria inducirá la reducción de HDLc por un mecanismo evolutivo, para acumular colesterol en las células durante la infección. La reducción de HDLc y de fosfolípidos podría estimular cambios compensatorios, como acumulación de VLDL ricas en fosfolípidos, lo que resulta en hipertrigliceridemia. Por lo tanto, estos cambios lipídicos asociados con el síndrome metabólico podrían ser considerados una respuesta evolutiva conservada para la reparación tisular. Entonces, el problema no sería la respuesta sino la persistencia del estímulo.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/dat043/05613002.htm

9 - Revisión sobre la Eficacia de la Rosuvastatina

Teramoto T y Watkins C

Teikyo University School of Medicine, Tokio, Japón

[Review of Efficacy of Rosuvastatin 5 mg]

International Journal of Clinical Practice 59(1):92-101, Ene 2005

Debido a su eficacia y perfil de seguridad favorable, la rosuvastatina 5 mg constituye una nueva opción terapéutica.

La enfermedad coronaria (EC) se mantiene como la principal causa de mortalidad en las naciones industrializadas y se está convirtiendo rápidamente en la causa principal de muerte en el mundo. Los niveles elevados de colesterol y, en particular, del asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) constituyen factores de riesgo importantes de EC.

Los resultados de estudios de prevención primaria y secundaria revelan que la reducción del LDLc puede disminuir notablemente el riesgo de EC.

A pesar de la evidencia clara que vincula los niveles elevados del LDLc con mayor riesgo de EC y de la existencia de pautas y objetivos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, todavía no es óptimo el cumplimiento de las metas terapéuticas en cuanto a los niveles del LDLc. Los resultados del estudio EUROASPIRE II, una encuesta llevada a cabo en 15 países europeos, revelaron que sólo el 50.6% de los 3 180 individuos bajo terapia hipolipemiente alcanzaron niveles de colesterol total menores de 5.0 mmol/l. Algunos investigadores comunicaron que muchos pacientes mantienen la dosis inicial del medicamento sin aumentos a valores asociados con menor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. La dificultad para mejorar el perfil lipídico generó interés por nuevas terapias hipolipemientes, incluyendo a estatinas más eficaces. La rosuvastatina es una nueva estatina, sumamente eficaz. En la presente exposición los autores analizan los efectos de la rosuvastatina 5 mg sobre el LDLc y otras fracciones de lípidos.

Efectos sobre el LDLc

El análisis de 5 trabajos en poblaciones occidentales demostró la eficacia de la rosuvastatina 5 mg en la reducción del LDLc en pacientes con niveles de éste comprendidos entre 160 y 250 mg/dl y de triglicéridos menores de 400 mg/dl. Los resultados de 3 trabajos que compararon rosuvastatina 5 mg con atorvastatina 10 mg indicaron que la reducción del LDLc fue superior con la primera (41.9% y 36.4%, respectivamente).

Los hallazgos de los estudios que compararon la eficacia de rosuvastatina 5 mg, simvastatina 20 mg y pravastatina 20 mg también demostraron mayor reducción del LDLc con la primera (40.6%, 35.7% y 27.1%, respectivamente). Por otra parte, en un grupo de pacientes con niveles de LDLc comprendidos entre 160 y 220 mg/dl y de triglicéridos menores de 300 mg/dl, 6 semanas de tratamiento con rosuvastatina disminuyeron los valores de LDLc en un 45% en algunos pacientes.

Con la intención de evaluar la eficacia de la rosuvastatina en comparación con atorvastatina, simvastatina y pravastatina, un grupo de trabajo clasificó a los pacientes en 4 grupos. El grupo C comprendió sujetos con EC que debían alcanzar niveles de LDLc (objetivo terapéutico, OT) menores de 100 mg/dl; grupo B3/B4, sin EC y con 3 factores de riesgo con OT LDLc menor de 120 mg/dl; grupo B1/B2 sin EC con 2 o más factores de riesgo y OT LDLc menor de 140 mg/dl; y grupo A, sin EC ni factores de riesgo y OT LDLc inferior a 160 mg/dl. Los resultados del análisis indicaron que la rosuvastatina 5 mg fue más eficaz que la atorvastatina 10 mg en el logro del objetivo terapéutico en los grupos B3/B4 y C.

Asimismo, la rosuvastatina 5 mg fue más eficaz en los integrantes del grupo B1/B2 y B3/B4. En los pacientes del grupo C, la rosuvastatina 5 mg también produjo mayores tasas de logro terapéutico en comparación con la simvastatina 20 mg y pravastatina 20 mg.

Efectos sobre otras fracciones lipídicas

Un estudio reveló que 6 semanas de tratamiento con rosuvastatina 5 mg aumentaron los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en un 13%.

Otras experiencias demostraron que las variaciones del HDLc producidas por la rosuvastatina superaron a las de la simvastatina, atorvastatina y pravastatina. Además, la rosuvastatina 5 mg también disminuye los niveles de colesterol total (29.6%), triglicéridos (16.4%), apolipoproteína B (32.7%) y colesterol no HDL (38.2%) y aumenta los niveles de apolipoproteína A-I (6%) en igual o mayor medida que las otras estatinas. Por otra parte, la rosuvastatina induce mayores disminuciones en los índices colesterol total:HDLc, LDLc:HDLc, colesterol no HDL:HDLc y apolipoproteína B:apolipoproteína A-I.

Varias poblaciones específicas generan particular interés en la evaluación de la terapia hipolipemiente debido a su mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Estas comprenden ancianos, posmenopáusicas y pacientes con hipertensión, diabetes, obesidad y EC. El análisis de estudios de 12 semanas indicó que la rosuvastatina 5 mg es notablemente eficaz en la reducción del LDLc, colesterol total, triglicéridos y colesterol no HDL y en el aumento del HDLc en estos pacientes. Los efectos positivos de la rosuvastatina en estos grupos serían muy similares a los producidos en la población general con dislipidemia.

Un grupo de expertos en epidemiología llegó a la conclusión de que valores de HDLc iguales a 40 mg/dl constituyen una meta realista en sujetos con riesgo elevado de eventos coronarios. En una experiencia, el porcentaje de pacientes tratados con rosuvastatina 5 mg durante 12 meses que alcanzó valores de HDLc mayores de 40 mg/dl ascendió al 55.4% y 50% en sujetos sin síndrome metabólico y con él, respectivamente.

El perfil de seguridad de la rosuvastatina con dosis de hasta 40 mg es similar al de otras estatinas (atorvastatina, pravastatina, simvastatina). En general, el agente es bien tolerado, aunque sus efectos sobre el músculo y la función


hepática constituyen una preocupación importante. La evidencia indica mayor producción de elevaciones importantes de creatinina y de alanina aminotransferasa con la mayor reducción del LDLc, fenómeno asociado con la dosis utilizada en la mayoría de las estatinas.

Sin embargo, con dosis de rosuvastatina de hasta 40 mg, las variaciones de estas enzimas no son tan importantes, dicen los autores, con cambios mínimos con la modificación de la dosis.

Por otra parte, la proteinuria observada en pacientes tratados con rosuvastatina tendió a ser transitoria y tubular y no se asoció con deterioro renal agudo o progresivo. Los niveles de creatinina permanecieron estables o disminuyeron en sujetos que recibieron rosuvastatina (10 a 40 mg). En conjunto, los perfiles de seguridad muscular, hepático y renal indican una relación favorable entre beneficio y riesgo.

Conclusiones

Los estudios analizados ofrecen información clara de que la rosuvastatina 5 mg es notablemente eficaz en la modificación favorable del perfil lipídico. Asimismo, la eficacia de esta estatina es homogénea en una variedad de subgrupos de pacientes. Debido a la eficacia y al perfil de seguridad de la rosuvastatina 5 mg, los autores la consideran una nueva opción importante en el manejo del riesgo cardiovascular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05523006.htm

10 - Función Endotelial: Eventos Cardíacos

Lerman A y Zeiher A

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

[*Endothelial Function: Cardiac Events*]

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

La disfunción endotelial puede desencadenar eventos cardiovasculares como síndrome coronario agudo y muerte súbita.

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 mecánico y químico. 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 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.

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.

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 flujo 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.

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.


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.

Los agentes farmacológicos para tratar la disfunción endotelial incluyen estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. 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 con riesgo de eventos cardiovasculares.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat043/05512004.htm

11 - Concordancia entre la Información Aportada por el Paciente y la Historia Clínica en la Patología Cardiovascular

St. Sauver JL, Hagen PT, Cha SS y colaboradores

Department of Health Sciences Research and Division of Epidemiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, EE.UU.

[Agreement between Patient Reports of Cardiovascular Disease and Patient Medical Records]

Mayo Clinic Proceedings 80(2):203-210, Feb 2005

La información brindada por los pacientes sobre la enfermedad cardiovascular es imprecisa; es necesario perfeccionar el uso de cuestionarios.

Varios estudios han demostrado que la calidad de la información obtenida mediante los informes realizados por los propios pacientes depende tanto del tipo de pregunta como de las características de la persona que completa el cuestionario. Para evaluar el modo en que se correlacionan los datos informados por los pacientes y aquellos registrados en las historias clínicas, los autores utilizaron los datos disponibles en el sistema informático de la Mayo Clinic.

Los pacientes atendidos en esta clínica completan rutinariamente un cuestionario; el objetivo es reunir información sobre sus factores de riesgo, conductas y antecedentes. Esta comparación puede ofrecer una aproximación a la utilidad del informe de la situación de salud realizado por los propios pacientes.

Métodos

El cuestionario entregado rutinariamente a los pacientes incluye información sobre diversos temas; entre ellos, antecedentes de hipertensión arterial, niveles elevados de colesterol o triglicéridos o antecedente de intervención quirúrgica relacionada con válvulas cardíacas, alteraciones del ritmo cardíaco o de arterias coronarias u otras arterias. La presencia de alguno de estos factores fue considerada como respuesta positiva.

Esta clínica es un centro muy importante de referencia de la comunidad; más del 60% de los habitantes es atendido en esta clínica a lo largo del año, y cerca del 100% en un período de 3 años.

Participaron del estudio todos los pacientes que completaron uno de estos formularios entre 1996 y 1999, residentes en el condado de Olmsted, área de influencia de la Mayo Clinic.

Fueron excluidos del estudio los pacientes que no autorizaron la utilización de sus datos y los menores de 20 años.

La presencia de las enfermedades estudiadas tanto en el informe realizado por los pacientes como en la historia clínica fue catalogada como “coincidencia positiva”, en tanto que la ausencia en ambos registros fue considerada como “coincidencia negativa”. Se calculó el promedio de coincidencias entre los cuestionarios respondidos por los pacientes y la información brindada por el sistema.

Se ingresaron los datos en una tabla de doble entrada para evaluar las distintas probabilidades de coincidencia. En un segundo análisis se evaluaron los registros para identificar la

presencia de patología cardiovascular y de factores de riesgo asociados. Se calcularon entonces la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los cuestionarios realizados a los pacientes. Se analizaron también distintos subgrupos según sexo, edad o nivel de educación.

Resultados

Aproximadamente el 30% de la población completó los formularios en el periodo de tiempo evaluado, un total de 26 162 pacientes; el 61% de esta población era de sexo femenino, el 44% tenía más de 50 años y el 68% había completado sus estudios secundarios. Las coincidencias positivas en lo que respecta a enfermedad cardiovascular y factores de riesgo variaron del 31% en el informe de problemas de salud o cirugías relacionadas con las arterias de la cabeza, de los miembros inferiores o de la aorta, al 78% para la hipertensión arterial. Las coincidencias negativas fueron mucho mayores, y variaron entre 90% para los niveles plasmáticos de colesterol y 98% para la presencia de problemas médicos o cirugías relacionadas con patología arterial periférica.

Las coincidencias positivas fueron menores en el subgrupo de mujeres en lo que se refiere a los trastornos relacionados con el ritmo cardíaco y a la patología arterial periférica. En lo que respecta a la edad, las coincidencias positivas tendieron a aumentar con la edad independientemente de la pregunta, mientras que las coincidencias negativas disminuyeron con la edad.

Para algunas de las preguntas (hipertensión arterial, colesterol y alteraciones del ritmo cardíaco) las coincidencias positivas disminuyeron al presentar los pacientes un mayor nivel de educación y aumentaron para otras (problemas valvulares). Las coincidencias negativas aumentaron con el nivel de educación, independientemente de la pregunta.

La sensibilidad de las preguntas presentó variaciones, lo que dependió del tipo de pregunta; las diferencias fueron mínimas para las referidas a problemas médicos o cirugías previas relacionadas con las arterias periféricas (37%) y máximas para la hipertensión arterial (73%). La especificidad fue, en general, mayor que la sensibilidad; todas las preguntas tuvieron una especificidad del 92% o mayor.

El valor predictivo positivo fue menor para las preguntas sobre problemas médicos o cirugías previas relacionadas con las arterias periféricas (27%) y mayor para los problemas médicos o antecedentes quirúrgicos relacionados con las arterias coronarias (86%).

Todas las preguntas tuvieron un valor predictivo negativo del 87% o mayor. La sensibilidad y el valor predictivo positivo tendieron a aumentar con la edad para todas las preguntas, excepto para las relacionadas con las válvulas cardíacas. La especificidad y el valor predictivo negativo disminuyeron con la edad.

Discusión

Los resultados del estudio muestran que las coincidencias positivas en lo que respecta a la patología cardiovascular y factores de riesgo entre los informes de los pacientes y los registros del sistema de la clínica varían según el tipo de patología evaluada y las características demográficas.

Las coincidencias negativas fueron significativamente mayores independientemente de estos factores.

Estos resultados sugieren que los informes en los que los pacientes refieren no presentar patología cardiovascular pueden ser útiles para descartarlas. Sin embargo, los informes que refieren la presencia de estas enfermedades pueden no reflejar con exactitud los antecedentes cardiovasculares del paciente.

La coincidencia en lo que respecta a los problemas médicos o antecedentes quirúrgicos asociados con el ritmo cardíaco o las válvulas cardíacas es relativamente baja. La coincidencia fue mayor para la patología asociada con enfermedad coronaria. Las preguntas del cuestionario referidas a problemas quirúrgicos o médicos asociados con patología

arterial periférica son inespecíficas, por lo que los pacientes podrían malinterpretarlas, lo que conduce a una menor coincidencia entre las historias clínicas y los formularios.

También se observaron diferencias entre los sexos, con menor coincidencia positiva para las mujeres en lo relacionado con patologías del ritmo cardíaco, de las arterias coronarias y periféricas.


Según los resultados presentados, el informe de hipertensión arterial y enfermedad coronaria se correlaciona muy bien con lo registrado en las historias clínicas, lo que probablemente se debe a un mayor conocimiento y conciencia de estas patologías. La sensibilidad y especificidad del cuestionario varió, lo que fue dependiente de la pregunta realizada. El valor predictivo positivo, señalan los autores, siempre se encuentra afectado por la prevalencia de la enfermedad estudiada.

Entre las limitaciones del estudio se puede señalar que los cuestionarios podrían tener influencia en la historia clínica confeccionada por el profesional, aumentando de esta manera las coincidencias.

Otro punto débil es que pueden pasarse por alto determinadas patologías que no hayan sido tratadas en la clínica y que el paciente presente. Otra limitación se refiere a que el 70% de la población del condado estudiado no completó los formularios, por lo que se corre el riesgo de que la información obtenida no pueda extrapolarse a toda la población.

Conclusión

Para que la información aportada por los pacientes sea exacta es necesario perfeccionar el uso de cuestionarios como herramientas. La baja coincidencia entre los informes de los pacientes y las historias clínicas sugiere que la información brindada por los pacientes en estas condiciones es poco precisa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05512010.htm

12 - El Tratamiento de Reemplazo con Testosterona en Hombres Mejora el Umbral de Isquemia y la Calidad de Vida

Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD y colaboradores

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

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

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

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

Por razones que aún no se comprenden con precisión, en todo el mundo los hombres sufren enfermedad cardíaca isquémica con una frecuencia tres veces mayor que las mujeres.

Sin embargo, el fenómeno no parece atribuible por entero a diferencias en los factores de riesgo tradicionales. Históricamente se consideró que las hormonas sexuales femeninas ejercen cierto papel cardioprotector, pero dos amplios estudios aleatorizados con terapia de reemplazo hormonal no confirmaron esta presunción. Por otra parte, se asumió que las hormonas sexuales masculinas contribuían con el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres; más aun, el *British National Formulary* aconseja

máxima precaución cuando se indica terapia de reemplazo con testosterona en hombres con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que los niveles bajos de testosterona (TT) en sangre se asocian con muchos de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

Por ejemplo, una investigación halló que la baja concentración plasmática de TT se correlaciona con mayor prevalencia de aterosclerosis en aorta y carótidas, y otro estudio mostró que los hombres con enfermedad coronaria tienen niveles de andrógenos más bajos que aquellos con estudios angiográficos normales.

Además, la prevalencia global de hipogonadismo franco entre 830 sujetos con enfermedad coronaria fue del 23.4%, casi tres veces superior a la descrita en la población general.

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

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

Métodos

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

El estudio abarcó a 12 hombres con enfermedad coronaria (más del 70% de estenosis de un vaso principal en la angiografía), infarto de miocardio previo con síntomas típicos o angina de pecho. Todos ellos tenían indicación de terapia de reemplazo con TT según criterios del profesional. Se excluyeron individuos con concentración de antígeno prostático específico (APE) por encima de los valores normales o con contraindicaciones para la terapia con andrógenos. Tampoco se incluyeron pacientes con hipertensión grave, arritmias significativas, escasa movilidad física o alteraciones electrocardiográficas. Diez pacientes completaron la investigación.

El punto primario de análisis fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de depresión de 1 mm del segmento ST. Se determinó la concentración de TT y de globulinas de unión a hormonas sexuales, hemograma, fracciones de lípidos, glucemia y factor de necrosis tumoral alfa. Los pacientes completaron el cuestionario Seattle de calidad de vida en personas con angina de pecho, la escala de depresión Beck, el cuestionario general de calidad de vida y el de deficiencia de andrógenos. Los autores utilizaron TT en dosis de 100 mg cada 2 semanas por vía intramuscular, tal cual es usual en el tratamiento inicial de los pacientes con hipogonadismo, o placebo.

Resultados

El tratamiento con TT se asoció con aumento en la concentración de la hormona. El tiempo hasta la aparición de depresión del ST de 1 mm aumentó en 81 segundos en la fase de terapia con TT en comparación con un incremento de 7.2 segundos en la fase placebo.

La TT también indujo un aumento leve pero significativo de la concentración de hemoglobina y una reducción de los niveles de factor de necrosis tumoral alfa y del colesterol total.

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

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

Discusión

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


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

También es un marcador de eventos futuros. En este estudio se observó que la terapia con TT induce un descenso leve pero significativo del factor de necrosis tumoral alfa: aunque parezca un hallazgo llamativo hay numerosos indicios de que la TT ejerce efectos inmunomoduladores. De hecho, la incidencia de enfermedades autoinmunes en hombres es sustancialmente más baja que la que se registra en mujeres y la diferencia se ha atribuido al efecto antiinflamatorio de los andrógenos.

Conclusiones

El trabajo brinda información adicional de la acción antiinflamatoria y antiisquémica de la TT. Es posible que la dosis utilizada no sea la adecuada para mejorar los síntomas de hipogonadismo aunque el nivel global de satisfacción de los enfermos fue favorable.

En opinión de los expertos, a pesar de las limitaciones de la investigación, los hallazgos observados no avalan el consejo del *British National Formulary* en relación con la terapia con andrógenos. De hecho, las observaciones sugieren que la administración de TT ofrece beneficios clínicos adicionales en pacientes con isquemia de miocardio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05513004.htm



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

13 - Los Efectos de las Estatinas y sus Nuevas Aplicaciones Terapéuticas: el Accidente Cerebrovascular Isquémico y la Demencia

Miida T, Hirayama S y Nakamura Y

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

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

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

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

Las estatinas (ES) provocan una reducción notable del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Varios ensayos controlados y aleatorizados han demostrado que las ES disminuyen el riesgo de enfermedad coronaria (EC) en forma independiente de los niveles de colesterol antes de iniciar el tratamiento.

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

Algunos estudios sugieren que presentan un efecto directo sobre las paredes vasculares y este concepto coincide con los hallazgos angiográficos que indican que la regresión de la aterosclerosis coronaria es leve en los tratados con estos fármacos para explicar la importante reducción de eventos cardiovasculares.

Recientemente, distintas investigaciones han informado que estas drogas presentan múltiples efectos («efectos pleiotrópicos»), además de disminuir las concentraciones de colesterol. Estas acciones podrían desempeñar un papel importante en la protección contra el desarrollo de aterosclerosis o la ruptura de la placa aterosclerótica (PAT).

En los seres humanos, el colesterol se sintetiza a partir de la acetil CoA a través de 30 reacciones enzimáticas. Los isoprenoides como el geranylgeraniolpifosfato (GG-PP) y el farnesilpifosfato (F-PP) son intermediarios del segundo paso de la síntesis del colesterol.

La HMG-CoA reductasa es la enzima limitante de la síntesis de colesterol en el hígado y otros tejidos. Cataliza el primer paso de la síntesis del colesterol que consiste en la reducción de HMG-CoA y generación de mevalonato. El contenido celular de colesterol modifica la actividad de esta enzima. El encargado de la regulación postranscripcional de la HMG-CoA reductasa es un dominio sensor del colesterol ubicado en un dominio ligado a la membrana. Si el contenido celular de colesterol se incrementa, se acelera la degradación de la HMG-CoA reductasa.

Las ES inhiben en forma competitiva la unión de la HMG-CoA con el sitio catalítico de la HMG-CoA reductasa y disminuyen la síntesis de mevalonato. Sin embargo, los efectos de las ES que conducen al descenso de los niveles de colesterol derivan del incremento de la captación mediada por el receptor de las LDL y no de la disminución de la síntesis de colesterol. Debido a que el mevalonato es un precursor de los isoprenoides y del colesterol, las ES también suprimen la

producción de aquéllos. La disminución de estos intermediarios podría inducir distintas acciones independientes del descenso del colesterol (efectos pleiotrópicos) relacionadas con las moléculas de la cascada.

Presencia de efectos pleiotrópicos de las ES

Distintos ensayos clínicos han demostrado que el descenso del riesgo de EC con las ES es mayor que el que podría esperarse por la reducción del LDLc. En un ensayo con pravastatina (PS) se comparó la frecuencia de eventos entre pacientes (con niveles de colesterol similares) tratados con la droga o placebo. En el grupo placebo se detectó una correlación alta entre la frecuencia de eventos y el riesgo estimado.

En cambio, en el grupo con PS la frecuencia de acontecimientos fue alrededor de un 10% menor que el riesgo estimado. Otro ensayo demostró que la PS redujo en forma significativa las concentraciones promedio de la proteína C-reactiva y la mediana de estas concentraciones. Sin embargo, los cambios en los niveles de colesterol no permitieron predecir estos cambios en forma significativa.

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

Los trabajos que emplearon angiografía comprobaron que las ES junto con las resinas de ácidos biliares redujeron la incidencia de eventos coronarios en un 70% aunque los cambios relacionados con la regresión de las lesiones fueron escasos.

Los isoprenoides y los efectos pleiotrópicos de las ES

Los isoprenoides (F-PP y GG-PP) actúan como moléculas lipídicas de unión para la modificación postraslacional de diferentes proteínas bioactivas entre las que se incluyen las proteínas pequeñas ligadas al GTP (proteínas G pequeñas) como Ras y Rho. Estas son los sustratos principales de la isoprenilación con GG-PP y F-PP.

La Ras y la Rho ligadas al GDP se localizan en el citoplasma como formas inactivas. Cuando el GG-PP o el F-PP se unen a dichas formas, estas últimas son transportadas a la membrana celular y se convierten en formas activas ligadas al GTP, que modulan la función de las siguientes proteínas de la cascada. También regulan a otras proteínas efectoras de la cascada y provocan acciones específicas en las células blanco. Por esto, muchos de los efectos de las ES podrían ser explicados por la reducción de isoprenoides y la acumulación de proteínas G pequeñas.

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

Las ES mejoran la disfunción endotelial debido a que incrementan la síntesis de ON. Este efecto aparenta ser independiente de la disminución del colesterol y se han propuesto distintos mecanismos para explicarlo. Por ejemplo, las ES inactivan la vía de la Rho/Rho quinasa y aumentan la expresión de la ONS, este efecto puede ser revertido si se agrega GG-PP (pero no con el F-PP).

También descienden la producción de mevalonato, lo que conduce a la activación de la proteinquinasa Akt que produce la fosforilación de la ONS, lo que aumenta la síntesis de ON.

En las lesiones ateroscleróticas, la migración y proliferación



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

de las células de músculo liso (CML) contribuyen con el desarrollo de la aterosclerosis. Las proteínas G pequeñas promueven la migración y proliferación de las CML. La inactivación de la vía de la Ras/MAP quinasa y de la rho/rho quinasa por las ES conduce a la disminución de la proliferación de las CML. Además de estos efectos, estas drogas también afectan la angiogénesis y la vasculogénesis.

Las ES en dosis bajas inducen un efecto proangiogénico a través de la activación de la vía de la Akt y aumento de la síntesis de ON, mientras que en altas dosis disminuyen la penilación de las proteínas e inhiben el crecimiento celular y la proliferación.

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

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

Las perspectivas futuras

El accidente cerebro vascular (ACV) isquémico y la enfermedad de Alzheimer (EA) parecen ser nuevas indicaciones para la terapia con ES.

Distintos ensayos han señalado que las ES reducen la incidencia de ACV. Uno de estos trabajos demostró que en los pacientes tratados con simvastatina (SS) la incidencia de un primer ACV durante un periodo de seguimiento de 5 años disminuyó en forma significativa comparado con quienes recibieron placebo.

El análisis por subgrupos detectó que este efecto favorable se observaba en los casos de ACV isquémico, pero no hemorrágico. En los pacientes evaluados los niveles de colesterol eran de 135 mg/dl por lo menos y un tercio no presentaba EC al comienzo del estudio. Esto sugiere que estos efectos protectores podrían ser independientes del descenso del colesterol y podrían derivar de sus efectos pleiotrópicos, entre los que figuran: la mejoría de la disfunción endotelial, la estabilización de la PAT, la inhibición de la agregación plaquetaria y sus acciones antiinflamatorias.

Distintos experimentos *in vitro* avalan la relación entre la síntesis del colesterol en el sistema nervioso central (SNC) y la EA. El cerebro de los pacientes con EA se caracteriza por dos tipos de agregados de proteínas insolubles: las placas amiloides y las redes neurofibrilares. Las primeras están compuestas por agregados beta-amiloides (A-beta) y derivan de la proteólisis de un precursor proteico beta-amiloide (PPA) que se encuentra unido a la membrana celular.

La hipercolesterolemia podría virar la proteólisis del PPA hacia la vía amiloidogénica, promover la agregación A-beta y aumentar el riesgo de EA. Las ES son unas de las drogas más promisorias para el tratamiento de EA.

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

Las investigaciones *in vitro* e *in vivo* sugieren que la terapia con ES afecta la síntesis del colesterol en el SNC. Allí todo el colesterol se sintetiza a nivel local y es removido por difusión a través de la barrera hematoencefálica como 24S-hidroxicolesterol (24S-HC).

Los niveles plasmáticos de 24S-HC reflejan la síntesis de colesterol en el SNC. En el plasma y en el líquido

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

Conclusión

Además de su efecto hipolipemiente, las ES en dosis clínicas podrían ejercer efectos pleiotrópicos. En estas acciones independientes del colesterol interviene la inhibición de la síntesis de isoprenoides.

Las investigaciones recientes indican que las ES podrían ser efectivas en la prevención del ACV isquémico y de la EA. Los estudios futuros podrán determinar cómo estos efectos contribuyen con la evolución clínica de los pacientes tratados con ES.



+ Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat043/05518000.htm

14 - Ansiedad y Depresión se Asocian con un Estilo de Vida no Saludable en Pacientes con Riesgo Cardiovascular

Bonnet F, Irving K, Terra JL y colaboradores

Department of Medicine, Cardiovascular Hospital Louis Pradel, Lyon, Francia

[Anxiety and Depression are Associated with Unhealthy Lifestyle in Patients at Risk of Cardiovascular Disease]

Atherosclerosis 178(2):339-344, Feb 2005

La sintomatología ansiosa y depresiva se asocia con hábitos desfavorables en sujetos con riesgo de enfermedad cardiovascular

A pesar del mejor tratamiento agudo y crónico, la enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental. Se han identificado numerosos factores de riesgo cardiovascular asociados con el estilo de vida y desde entonces se ha puesto especial énfasis en promover cambios saludables en la dieta y en estimular la actividad física y la interrupción del hábito de fumar, en términos de prevención primaria y secundaria de enfermedad coronaria. Sin embargo, la adhesión prolongada a estas modificaciones es un punto crucial. Un estudio reciente mostró en pacientes con enfermedad coronaria establecida una elevada prevalencia de hábitos no saludables y escaso cumplimiento de las recomendaciones vigentes.

El objetivo del presente estudio fue identificar una posible asociación entre ansiedad y depresión y el comportamiento en un amplio grupo de individuos con riesgo elevado de presentar enfermedad cardiovascular. Para ello se creó una escala que permitió reflejar el cumplimiento de las pautas de salud.

Métodos

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos asistidos entre 1996 y 2000 en el *Centre for Prevention and Detection of Atherosclerosis*. Todos los participantes (n: 1 612) presentaban al menos un factor convencional de riesgo cardiovascular y estaban en programas de prevención primaria de enfermedad coronaria.

Completaron un cuestionario estructurado que permitió conocer antecedentes personales y familiares, características sociodemográficas, tabaquismo, consumo de alcohol, patrón de actividad física y medicaciones recibidas.

Se tuvo en cuenta el consumo de alcohol en g/día, la ingesta de calorías diarias y el porcentaje de proteínas, carbohidratos y lípidos (ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados). Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y se consideró con obesidad a aquellos enfermos con un IMC de 30 kg/m² o más alto. Se determinó el patrón de lípidos en sangre y se estableció diabetes en presencia de glucemia en ayunas de 1.26 g/l o más, así como en pacientes tratados con fármacos antidiabéticos.

La sintomatología ansiosa y depresiva se conoció mediante la escala *Hospital Anxiety and Depression* (HAD), de 14 secciones. Aunque no discrimina entre varios tipos de depresión o ansiedad ni permite dilucidar la naturaleza primaria o secundaria del trastorno, es útil para identificar la existencia de síntomas y evaluar su gravedad. Los pacientes debieron completar la escala según sus emociones durante la última semana.

Los resultados de las dos subescalas se interpretaron separadamente. Se creó un puntaje de comportamiento no saludable con la finalidad de investigar la magnitud de falta de cumplimiento de las recomendaciones en términos de dieta, tabaquismo y actividad física.

Resultados

En comparación con las mujeres, los hombres fueron con más frecuencia fumadores y refirieron ingesta excesiva de colesterol y calorías. En cambio, las pacientes de sexo femenino realizaban menor actividad física. La prevalencia y gravedad de ansiedad y depresión también difirieron entre enfermos de ambos sexos, ya que ambas patologías fueron más frecuentes en mujeres. No se registró una relación significativa entre el puntaje de la escala HAD de depresión o ansiedad y la edad.

El grado de trastornos psicológicos no se asoció con ningún factor de riesgo cardiovascular en hombres, entre ellos hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad e historia familiar de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se correlacionó con la presencia de obesidad y diabetes en mujeres.

En varones, la depresión y ansiedad se asociaron significativamente con una dieta no saludable; cuanto más graves los trastornos psicológicos, más desfavorable la dieta en términos de salud. Específicamente, la presencia de ansiedad y depresión se asoció con mayor ingesta de colesterol y menor consumo de ácidos grasos poliinsaturados.

Más aun, en hombres y mujeres, los síntomas depresivos se acompañaron de una mayor ingesta calórica en comparación con individuos sin depresión. El consumo de alcohol fue significativamente mayor en mujeres con depresión respecto de aquellas sin este síntoma.

La ansiedad y depresión se asociaron sustancialmente con tabaquismo en hombres mientras que sólo la depresión se acompañó de dicho hábito en mujeres. Cuanto mayor la sintomatología ansiosa o depresiva, mayor la tendencia a inactividad física, tanto en hombres como en mujeres.

El puntaje global de comportamiento no saludable –en función de los tres parámetros de conducta– fue significativamente superior (más desfavorable) en hombres que en mujeres para cada categoría de estado psicológico. En ambos sexos se constató un incremento significativo en el puntaje global, fenómeno que refleja mayor desviación desde un estilo de vida saludable cuanto mayor el nivel de ansiedad y depresión.

Sin embargo, la influencia de la ansiedad sobre el valor global de este modelo fue más moderada en mujeres que en hombres mientras que se constató una fuerte

asociación entre la presencia de depresión y el puntaje global de comportamiento no saludable en ambos sexos.

El análisis multivariado reveló que, en hombres y mujeres, la presencia de ansiedad o depresión se asoció independientemente con un puntaje mayor de hábitos desfavorables de estilo de vida, aun después del ajuste según diversos factores de confusión.

Discusión

El estudio señala en una amplia muestra de pacientes con elevado riesgo cardiovascular una asociación entre la ansiedad y depresión, y un agrupamiento de factores desfavorables de estilo de vida. En particular, los enfermos con dichas alteraciones psicológicas tienden a ser menos activos físicamente, a cumplir menos con las recomendaciones de una dieta adecuada y a fumar más.

La ansiedad y depresión se asociaron sustancialmente con mayor ingesta de colesterol y de calorías, con mayor prevalencia de tabaquismo y con una vida sedentaria. Por su parte, la magnitud de la inactividad física se correlacionó fuertemente con la gravedad de la ansiedad y de la depresión en ambos sexos, posiblemente por información insuficiente acerca de los beneficios de la actividad física o por falta de motivación. En forma llamativa, al contrario de lo que podría esperarse, la ansiedad no se acompañó de mayor adhesión a un estilo de vida saludable.

Obviamente, el distrés emocional afecta en forma adversa el cumplimiento de todas las pautas que influyen de manera positiva sobre el riesgo cardiovascular. La identificación de los pacientes con alteraciones psicológicas podría ser de ayuda para dirigir intervenciones específicas y mejorar entonces la evolución, concluyen los expertos.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05519005.htm



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.