

## 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 SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

### 3 - La Inhibición del Sistema Renina-Angiotensina y la Prevención de los Accidentes Cerebrovasculares

Schrader J, Kulschewski A, Dendorfer A

St Josef's Hospital, Cloppenburg; University Clinic of Schleswig-Holstein, Luebeck; Alemania

[Inhibition of the Renin-Angiotensin System and the Prevention of Stroke]

American Journal of Cardiovascular Drugs 7(1):25-37, 2007

*Los inhibidores del sistema renina-angiotensina son efectivos para disminuir la presión arterial y podrían tener efectos positivos adicionales, entre los que se incluye la protección cerebral en términos de prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular, la mejoría de su pronóstico agudo y la prevención de la demencia y del deterioro cognitivo.*

La hipertensión (HT) es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular e insuficiencia renal terminal, mientras que el accidente cerebrovascular (ACV) es la tercera causa de muerte y la primera de incapacidad en los países desarrollados. Asimismo, el ACV es la causa de un tercio del total de las muertes de origen cardiovascular. El aumento de la edad de la población mundial y la industrialización de los países del Tercer Mundo se asociará con el incremento del costo económico y de la prevalencia de este trastorno. La HT arterial ocasiona el 50% de los ACV y existe una relación lineal y continua entre ambas afecciones, en especial si la HT es sistólica. Se sabe que el tratamiento antihipertensivo disminuye la incidencia de ACV y que existen factores diferentes de la HT que contribuyen con la aparición de daño cerebral, como el sistema renina-angiotensina (SRA). En consecuencia, el tratamiento antihipertensivo brinda protección del órgano blanco además de disminuir la presión arterial (PA).

La *International Society of Hypertension* y la *European Society of Hypertension* consideran que existe HT arterial ante la presencia de tensión arterial mayor o igual a 140/90 mm Hg; además, clasifican el cuadro como leve o de grado 1, moderado o de grado 2 y grave o de grado 3 ante valores de PA de 140-159/90-99 mm Hg, 160-179/100-109 mm Hg y mayor o igual a 180/110 mm Hg, respectivamente. En cambio, el *Joint National Committee* divide el cuadro en 4 categorías: PA normal, prehipertensión, HT de grado 1 y HT de grado 2. Los valores correspondientes a estas categorías son menos de 120/80 mm Hg, 120-139/80-89 mm Hg, 140-159/90-99 mm Hg y 160/100 mm Hg o más, respectivamente. El término prehipertensión es discutible, dado que conlleva la presencia de una patología y la necesidad de tratamiento. No obstante, no existen datos acerca del tratamiento farmacológico de los pacientes con diagnóstico de prehipertensión.

#### SRA

El SRA es un sistema hormonal circulante y tisular que regula la homeostasis y la respuesta a la lesión. La angiotensina (Ang) II, el efector más importante de este sistema, tiene efectos potentes sobre el tono vascular, la transmisión simpática y la regulación de los fluidos corporales. Además, la Ang II influye sobre la función endotelial y estimula los procesos inflamatorios, proliferativos, fibróticos y trombóticos. En la vasculatura cerebral, altera la autorregulación, inhibe la relajación dependiente del endotelio y

afecta la barrera hematoencefálica. Además, deteriora el aumento del flujo circulatorio cerebral provocado por la actividad neural e induce alteraciones estructurales de las arteriolas cerebrales, independientemente de la PA sistémica. La Ang II también está involucrada en todas las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular. Promueve la aparición de HT mediante la inducción de retención de líquidos, actividad simpática, hipertrofia de la pared de los vasos y lesión endotelial. La hipertrofia miocárdica provoca fibrosis y arritmias. Además, se observa aceleramiento del proceso aterosclerótico debido a la alteración de la expresión genética de citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión. Otros factores que contribuyen son los trastornos del metabolismo lipídico y la generación de radicales libres que oxidan las moléculas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; como consecuencia, se inactiva el óxido nítrico derivado del endotelio y aumenta la inestabilidad plaquetaria.

Según lo informado por Rajagopalan y colaboradores, la Ang II estimula la generación de radicales libres en el endotelio vascular, que puede prevenirse al administrar un bloqueante de los receptores de Ang (BRA) AT1 como el losartán. Los principales efectos deletéreos de la Ang II están mediados por los receptores mencionados y consisten en vasoconstricción, secreción de aldosterona, síntesis de radicales libres del oxígeno, hipertrofia vascular y miocárdica, fibrosis y estimulación simpática. Se identificó el receptor de Ang AT2 que participa en la proliferación, apoptosis, diferenciación y reparación tisular. Se encuentra en el endotelio, los fibroblastos, miocitos y las neuronas y su efecto es opuesto al de los receptores AT1.

En el cerebro, la inhibición de los receptores AT1 y la estimulación de los receptores AT2 causan vasodilatación, prevención de la apoptosis neuronal y crecimiento neuronal luego del daño isquémico. Los inhibidores de la enzima convertidora de Ang (IECA) tienen efectos diferentes sobre los receptores AT2 en comparación con los BRA; mientras que los IECA disminuyen la síntesis de Ang II y la estimulación de los receptores AT1 y AT2, el bloqueo de los receptores AT1 aumenta la síntesis de Ang II y la estimulación de los receptores AT2. Esto tendría un efecto positivo a nivel cerebral.

Las consecuencias principales de la estimulación de los receptores AT2 durante el tratamiento con BRA se relacionan con la síntesis de bradiquinina y la vasodilatación provocada por el aumento de los niveles de óxido nítrico y de guanósil monofosfato cíclico. Los IECA tienen un efecto similar, aunque producen una potenciación más efectiva de las actividades de la bradiquinina mediante la inhibición de su degradación. La estimulación de las actividades de la Ang durante el bloqueo de los receptores AT1 también afecta los niveles de sus productos de degradación, que tienen actividad biológica sobre otros receptores AT que se expresan en el cerebro, entre otros órganos.

De acuerdo con los datos disponibles, la Ang II participa en la fisiopatología del ACV al estimular la HT y sus consecuencias sistémicas y locales; en consecuencia, la administración de IECA o BRA previene la aparición de ACV en modelos animales de HT mediante la normalización de la autorregulación vascular cerebral.

El tratamiento previo con BRA mejora la reactividad vascular cerebral mediante efectos funcionales y estructurales. La HT



Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com):  
otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

afecta la dilatación de las arteriolas dependiente del endotelio y la inflamación crónica promueve la necrosis fibrinoide. Los BRA disminuyen la inflamación vascular y mejoran la capacidad vasodilatadora del endotelio mediante el aumento de la síntesis de óxido nítrico y prostacilinas. Asimismo, el bloqueo de los receptores AT1 puede revertir la hipertrofia de la capa media de las principales arterias cerebrales provocada por la HT; esto mejora la vasculatura local y disminuye la incidencia o gravedad de los ACV, independientemente de la disminución de la PA sistémica.

Además de la disminución de la PA, los inhibidores del SRA pueden tener propiedades cardiovasculares adicionales que ayudan a prevenir la incidencia de isquemia cerebral. Los IECA y los BRA tienen efectos vasodilatadores, antioxidantes, antiinflamatorios y antiproliferativos que previenen o retrasan la patogénesis de la aterosclerosis. También pueden revertir la hipertrofia ventricular izquierda, prevenir la remodelación cardíaca posterior al infarto y la fibrilación auricular. Por otra parte, los IECA disminuyen los niveles plasmáticos del inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1; en consecuencia, disminuyen el riesgo de ACV además de reducir la PA.

En los pacientes con ACV agudo o en las primeras etapas, el efecto protector de la Ang II involucra acciones vasculares mediadas por receptores diferentes del AT1. En modelos animales, se observó que la ausencia de receptores AT1 disminuía la lesión isquémica; en cambio, la ausencia de receptores AT2 ejerció el efecto opuesto. Es decir, los receptores AT1 tienen un efecto deletéreo ante la isquemia cerebral y los receptores AT2 cumplen una función vasodilatadora y protectora.

La Ang II también actúa como hormona circulante y tiene efectos locales en numerosos órganos periféricos, donde es sintetizada por el SRA tisular. En el cerebro, las estructuras que toman contacto con la Ang circulante se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica. No obstante, los componentes del SRA pueden encontrarse en diferentes regiones cerebrales; en consecuencia, la Ang II puede considerarse un neuromodulador fisiológico. El SRA influye sobre el control de la PA, la sed, la natriuresis, la actividad simpática y la liberación de vasopresina y otros mediadores del estrés. Estos efectos son mediados principalmente por los receptores AT1 localizados en las neuronas y los astrocitos. Ante la aparición de isquemia, estos receptores pueden desencadenar mecanismos inflamatorios que estimulan la apoptosis. La administración sistemática de BRA bloquea los receptores AT1.

Los receptores AT2 se expresan principalmente en el cerebro en desarrollo; en cambio, en el cerebro de ratas adultas su expresión se limita a las áreas con funciones motoras o sensoriales. La isquemia cerebral produce un aumento de la cantidad de receptores AT2 en las regiones circundantes al infarto, lo que indica que éste tiene propiedades fisiológicas protectoras. La protección brindada por los BRA se extendería desde el período de isquemia aguda hasta el tiempo posterior a la isquemia, donde se observa inflamación reactiva y regeneración tisular. En ratas se halló un efecto positivo con la administración de irbesartán luego de la isquemia cerebral.

Las funciones de la Ang ante el ACV agudo no se limitan a la regulación del aporte local de sangre. Los procesos inflamatorios vasculares y neuronales son los objetivos del tratamiento agudo con BRA, donde el protector potencial estaría asociado con la estimulación de los receptores AT2 y otros receptores diferentes del AT1. La importancia de la activación concomitante de receptores de Ang refiere que los IECA no tienen ciertas características beneficiosas de los BRA. El daño neuronal por apoptosis e inflamación reactiva en la periferia del infarto avanza durante varios días luego del ACV y puede atenuarse mediante la aplicación de BRA luego de la isquemia.

#### **Tratamiento antihipertensivo para la prevención primaria del ACV**

A medida que la PA aumenta más de 115/75 mm Hg, también se incrementa el riesgo de ACV. Esta relación es significativa y la HT arterial es frecuente en la población adulta. En consecuencia, casi dos tercios de los casos de ACV se relacionan con el

tratamiento inadecuado de la HT. Todos los antihipertensivos disminuyen el riesgo de ACV; por cada 10 mm Hg de reducción de la PA, el riesgo de ACV disminuye un tercio en los sujetos de 60 a 79 años. Esta asociación es continua y sistemática en ambos sexos y se aplica a los distintos subtipos de ACV, sean fatales o no. De acuerdo con lo informado en la revisión sistemática efectuada por Staessen y colaboradores, todos los antihipertensivos disminuyen los índices de infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular y mortalidad total en igual medida. No obstante, en comparación con las drogas más antiguas, los antagonistas de los canales de calcio y los BRA se asocian con mayor reducción del riesgo de ACV, mientras que los IECA se asocian con menor reducción. Al respecto, los autores señalan que el control adecuado de la PA es más importante que la elección del antihipertensivo.

En ensayos efectuados recientemente se halló que la disminución leve de la PA tiene un efecto significativo sobre la incidencia de ACV. Los datos acerca del efecto de la modulación del SRA sobre la disminución de la mortalidad y de la frecuencia de ACV o la preservación de la función neurológica son limitados. No obstante, en diversos estudios se sugirió que su inhibición tiene beneficios clínicos potenciales. De acuerdo con los resultados del estudio HOPE, los IECA tienen un efecto protector ante la aparición de un ACV. Además, la disminución aislada de la PA no sería suficiente para reducir la frecuencia de ACV. No obstante, en otro trabajo se informó que la disminución de la PA sería responsable de los beneficios observados. En el estudio LIFE se demostró claramente que los efectos protectores del losartán iban más allá de la disminución de la PA; además, se halló que el losartán provocó mayor disminución de la morbimortalidad cardiovascular en comparación con el atenolol, con similar reducción de la PA para ambas drogas. La disminución de la frecuencia de ACV fue notoria en los pacientes con HT sistólica aislada y en los sujetos con fibrilación auricular. El losartán fue significativamente superior en comparación con los betabloqueantes para disminuir la fibrilación auricular de inicio reciente. La inhibición del SRA puede mejorar los cambios estructurales cardíacos en pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo, independientemente del control de la PA. El losartán produjo una regresión significativa de la hipertrofia del ventrículo, un factor de riesgo importante de fibrilación auricular. Clínicamente, puede afirmarse que la inhibición del SRA tiene un efecto protector más allá de la disminución de la PA.

El objetivo principal de la prevención primaria del ACV reside en la disminución de la PA hasta llegar a niveles normales. El beneficio depende principalmente de la disminución de la PA y no del antihipertensivo administrado. El empleo de drogas de primera línea que provocan una disminución satisfactoria de la PA, además reduce la frecuencia de ACV. De acuerdo con el estudio LIFE, ante una disminución similar de la PA, el tratamiento con BRA brinda un efecto protector que no depende de esta reducción.

#### **ACV agudo**

En la mayoría de los pacientes, el ACV agudo se asocia con aumento de la PA y disminución subsiguiente, aunque en el 40% a 50% de los casos el paciente continúa hipertenso. Las causas de esta HT son diversas y se relacionan con la HT preexistente, la activación de los sistemas neuroendocrinos, el aumento del gasto cardíaco y el estrés. Durante la fase aguda del ACV pueden observarse trastornos de la autorregulación cerebral; en consecuencia, la perfusión depende de la PA sistémica y por ello no se aconseja la disminución activa de la PA durante el ACV agudo, con lo que se evita la reducción mayor del flujo circulatorio cerebral, la extensión del infarto y el empeoramiento de sus consecuencias.

Actualmente, se recomienda no disminuir la PA o hacerlo sólo si la PA sistólica supera los 200 o 220 mm Hg. Sin embargo, en los pacientes tratados con activador del plasminógeno de tipo tisular debe iniciarse el tratamiento antihipertensivo cuando la PA sistólica llega o supera los 180 mm Hg, si la PA diastólica llega o supera los 110 mm Hg, o en ambos casos. Algunos autores informaron que los ACV hipertensivos tienen consecuencias más

desfavorables, aunque los estudios al respecto arrojaron resultados heterogéneos. También se comunicó que la disminución moderada de la PA puede mejorar los resultados y que el edema cerebral, la complicación más grave del ACV, es más frecuente en los pacientes con HT.

En los pacientes con ACV agudo existen riesgos asociados al aumento y a la disminución de la PA, por lo que es necesario evaluar cada caso de manera individual. No existen datos acerca del nivel de PA en el que debe iniciarse tratamiento antihipertensivo, tampoco se conoce cuál es el nivel de PA óptimo. Según lo hallado en el estudio ACCESS, la disminución cuidadosa de la PA con un BRA en los pacientes con ACV agudo, no es inadecuada; además, puede mejorar el pronóstico independientemente de los efectos de la disminución de la PA. No obstante, los resultados deben interpretarse con precaución.

### Prevención secundaria

Después de un primer ACV existe riesgo relativamente elevado de recurrencias, discapacidad permanente y muerte, que es mayor que el riesgo asociado con el primer ACV y llega al 5% a 25% anual. Respecto del pronóstico, los accidentes isquémicos transitorios son similares a los ACV completos y, además, se asocian con riesgo elevado de ACV durante los días posteriores. En los pacientes con antecedentes de ACV, la HT también aumenta el riesgo de recurrencias. Aún no está claro si el riesgo de ACV se incrementa de nuevo ante la disminución acentuada de la PA; no obstante, según lo informado por el estudio TIA, existe una correlación significativa entre la PA y el riesgo de un nuevo ACV. Además, la disminución de 5 mm Hg de la PA diastólica y de 12 mm Hg de la PA sistólica acarrea la reducción del 34% del riesgo de ACV. La relación entre la PA y el ACV recurrente sería similar al riesgo de ACV en sujetos hipertensos.

En el estudio PROGRESS, de gran magnitud y efectuado en pacientes con antecedentes de ACV o accidente isquémico transitorio, se informó que la administración de perindopril combinado o no con indapamida disminuyó la aparición de ACV y de complicaciones cardiovasculares en un 28% y 26%, respectivamente. La disminución de la PA y de la frecuencia de ACV en los pacientes hipertensos y no hipertensos fue similar. Si bien la terapia combinada resultó más efectiva para disminuir la frecuencia de ACV en comparación con la monoterapia, el estudio presentó limitaciones. Según un resumen de los resultados del trabajo mencionado y de otros estudios, la administración de fármacos para disminuir la PA se asoció con reducción significativa del ACV, infarto de miocardio y eventos vasculares en general. Los autores afirmaron que la prevención vascular se encuentra positivamente influida por el grado de disminución de la PA.

Es posible que ante la disminución similar de la PA, existan diferencias en el grado de beneficio obtenido al administrar antihipertensivos distintos; no obstante, los datos comparativos son escasos. Hasta el momento, sólo se realizó un estudio al respecto en el que se hallaron mejores resultados con el eprosartán en comparación con la nitrendipina para disminuir la morbimortalidad cerebrovascular y cardiovascular ante un nivel similar de PA. Es decir, la inhibición del SRA sería ventajosa para prevenir el ACV.

### HT, funcionamiento cognitivo y demencia

Las alteraciones vasculares están involucradas en la aparición de la demencia, un problema significativo de salud que afecta al 25% de los sujetos de 55 años. Además, la HT se correlaciona con esta enfermedad y con los trastornos cognitivos. El tratamiento inadecuado de la HT aumenta la probabilidad de demencia vascular o relacionada con la enfermedad de Alzheimer durante etapas posteriores de la vida. Algunos pacientes hipertensos presentan deterioro cognitivo relativamente temprano, muchos años antes de que se observe un síndrome de demencia clínicamente manifiesto. Es decir, existe una asociación cercana entre la HT y los trastornos del funcionamiento cognitivo que pueden empeorar hasta manifestarse como demencia en pacientes de edad avanzada.

La isquemia cerebral es un factor importante relacionado con la aparición de demencia. Además, la correlación entre la HT arterial y la demencia clínicamente silente es más fuerte que la correlación entre la HT arterial y los eventos cerebrales con expresión clínica. La isquemia cerebral asintomática es relativamente prevalente y debe considerarse como un factor de riesgo independiente de demencia. La terapia antihipertensiva previene tanto la isquemia cerebral asintomática como la isquemia cerebral con expresión clínica; no obstante, los estudios al respecto son escasos.

La prevención de la demencia es un objetivo importante del tratamiento antihipertensivo, y también lo es la terapia de los pacientes con deterioro cognitivo leve previo. Es posible que en los sujetos con HT y trastornos funcionales leves, el tratamiento antihipertensivo mejore el funcionamiento. De acuerdo con lo informado por Ohri y colaboradores, los IECA que atraviesan la barrera hematoencefálica pueden retrasar el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada. En cambio, los antagonistas de los canales de calcio—que no atraviesan la barrera hematoencefálica—resultan menos efectivos. En consecuencia, el SRA desempeña un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria.


Aún debe evaluarse la frecuencia de los trastornos cerebrales funcionales entre los sujetos hipertensos de mediana edad y la utilidad del tratamiento antihipertensivo en estos casos. En cuanto a los inhibidores del SRA, la mejoría de la autorregulación cerebral que ocasionan sugiere que los IECA y los BRA podrían ser superiores en comparación con otros antihipertensivos. De acuerdo con los datos existentes, los únicos antihipertensivos que provocan la mejoría del funcionamiento cognitivo son los IECA, los BRA y los antagonistas de los canales de calcio. Por último, la disminución de la frecuencia de ACV puede asociarse con la reducción de la frecuencia de demencia a largo plazo.

### Conclusión

Si bien los inhibidores del SRA, como los IECA o los BRA, son efectivos para disminuir la PA, podrían tener efectos positivos adicionales, entre los que se incluye la protección cerebral en términos de prevención primaria y secundaria del ACV, la mejoría del pronóstico agudo del ACV y la prevención de la demencia y del deterioro cognitivo. Esta hipótesis fue sugerida en diferentes estudios, aunque casi todos presentaron limitaciones que impidieron la identificación de efectos específicos para cada droga. No obstante, los datos disponibles apoyan fuertemente la existencia de efectos protectores sobre el cerebro. Según los autores, son necesarios estudios adicionales al respecto.

Es claro que una droga que no disminuye adecuadamente la PA tiene menos probabilidades de ejercer un efecto positivo adicional. En consecuencia, la disminución de la PA mediante la administración de cualquier antihipertensivo debe ser el objetivo principal del tratamiento. De todos modos, se recomienda la administración de inhibidores del SRA con el propósito de prevenir el ACV y la demencia, dado que son bien tolerados y tienen efectos positivos comprobados sobre otros órganos. En cuanto a la prevención secundaria, los pacientes con mayor riesgo, en los cuales el rendimiento terapéutico es mayor, se beneficiarán con el empleo de IECA o BRA debido a la presencia de morbilidades múltiples.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dato053/07807003.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dato053/07807003.htm)

 Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

## 4 - Potencial Terapéutico de los Antagonistas de los Receptores de Vasopresina

Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali J

Wayne State University, Detroit, EE.UU.

[*Therapeutic Potential of Vasopressin Receptor Antagonists*]

Drugs 67(6):847-858, 2007

*Los antagonistas de los receptores de arginina-vasopresina no peptídicos, como conivaptan o tolvaptan, pueden constituir una alternativa terapéutica para diversas afecciones clínicas con hiponatremia y excesiva retención de agua corporal; entre ellas, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis.*

La arginina-vasopresina, también conocida como hormona antidiurética (ADH), es un neuropéptido con importante participación en la homeostasis del sodio y de la volemia que se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y en los tejidos periféricos—incluido el corazón—, sitios en los que actúa en forma paracrina.

En condiciones normales, las variaciones mínimas de la osmolalidad plasmática afectan la liberación de vasopresina, a través de osmorreceptores ubicados en el hipotálamo. El descenso de la volemia también induce la secreción de esta hormona, mediada por barorreceptores localizados en las arterias carótida, el arco aórtico y la aurícula izquierda, que detectan cambios en el volumen plasmático intraarterial.

Diversas afecciones clínicas se asocian con niveles anormalmente elevados de vasopresina; entre ellas, la insuficiencia cardíaca (IC), la cirrosis y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). La acción de la vasopresina a nivel cardiovascular y renal es mediada por al menos 3 tipos de receptores conocidos:  $V_{1A}$ ,  $V_2$  y  $V_{1B}$ . La posibilidad de utilizar fármacos con efecto selectivo sobre ellos, para tratar los trastornos asociados con hiponatremia y retención inadecuada de agua, ha generado gran interés.

El presente artículo revisa los conocimientos actuales sobre la fisiología de los receptores conocidos, el papel de la vasopresina en diversas enfermedades y la potencial utilidad terapéutica de los antagonistas de los receptores de esta hormona, conocidos como vaptanos.

### Los receptores de vasopresina

Pertencen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Se los diferencia según el sistema de segundo mensajero, su localización y efecto. La activación de los receptores  $V_{1A}$ , distribuidos en el músculo liso vascular, el miocardio, los hepatocitos y las plaquetas, produce vasoconstricción, hipertrofia de los miocitos, glucogenólisis y agregación plaquetaria. Estos receptores están ligados a la vía de señalización mediada por fosfoinositol y el calcio intracelular actúa como segundo mensajero.

Los receptores  $V_2$  se encuentran fundamentalmente en los túbulos colectores renales y son responsables de la reabsorción de agua libre a través de los canales de acuaporina-2. La adenilato ciclasa participa de los mecanismos de activación, con el adenosín monofosfato cíclico como segundo mensajero (AMPC). Los efectos renales de estos receptores pueden ser antagonizados por la producción de prostaglandina  $E_2$ , en el intersticio medular, mediada por los receptores  $V_{1A}$ .

Los receptores  $V_{1B}$  o  $V_3$ , localizados en la hipófisis anterior, regulan la secreción de corticotropina, y sus sistemas de señalización intracelular y segundo mensajero son los mismos que para los  $V_{1A}$ .

### Papel de la vasopresina en diversas enfermedades

#### Hiponatremia

Es el trastorno de la regulación de los electrolitos más frecuente en los pacientes internados. Con excepción de la insuficiencia renal, las afecciones asociadas con deterioro de la excreción renal

de agua muestran elevación de los niveles de vasopresina. La causa más habitual de hiponatremia euvolémica es el síndrome de SIADH, mientras que la IC y la cirrosis lo son de la hiponatremia hipervolémica.

El tratamiento actual de esta enfermedad incluye la restricción del aporte de fluidos, la infusión cautelosa de soluciones hipertónicas, el empleo de diuréticos, urea y demeclociclina; sin embargo, el reducido cumplimiento terapéutico y los eventos adversos limitan la utilidad de estas medidas. Los antagonistas de los receptores  $V_{1A}$  y  $V_2$  de vasopresina pueden constituir una alternativa terapéutica.

#### IC

La hiponatremia hipervolémica asociada con la IC es multifactorial. El gasto cardíaco reducido afecta el flujo circulatorio renal y la tasa de filtración glomerular, con la consiguiente menor eficacia de la dilución, a nivel del nefrón distal. Por otra parte, los barorreceptores detectan un estado de depleción de volumen, que resulta en la secreción de vasopresina, activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona. La estimulación de los receptores  $V_2$  renales, por parte de la vasopresina, aumenta la reabsorción de agua libre, con disminución de la osmolalidad plasmática. La respuesta inhibitoria de la secreción de vasopresina, mediada por los osmorreceptores, es superada por el barorreflejo, lo que favorece la persistencia de la hiponatremia. Además, la activación de los receptores  $V_{1A}$  produce vasoconstricción, aumento de la precarga e hipertrofia cardíaca.

Se ha demostrado que los niveles aumentados de vasopresina no sólo indican progresión de la enfermedad sino que se asocian con mayor morbilidad y mortalidad en los sujetos con IC.

Los diuréticos de asa y la restricción del aporte de fluidos tienen un efecto limitado sobre la hiponatremia y se acompañan de eventos adversos importantes. El bloqueo de los receptores  $V_{1A}$  y  $V_2$  ofrecería las ventajas de inducir vasodilatación sistémica y eliminar el exceso de agua, razones por las cuales los vaptanos podrían desempeñar un papel importante en la farmacoterapia de la IC.

#### Cirrosis

Al igual que la IC, la cirrosis se acompaña de hiponatremia hipervolémica, alteración del manejo de los solutos a nivel renal, excreción reducida de agua y secreción inadecuada de vasopresina, estimulada por mecanismos no osmóticos.

Los antagonistas de los receptores  $V_2$  podrían desempeñar un papel en el tratamiento de esta situación clínica, no así aquellos con acción sobre los  $V_{1A}$ , debido a que la vasodilatación en el territorio esplácnico conlleva el riesgo de hemorragia secundaria a várices esofágicas.

#### Síndrome de SIADH

Este trastorno resulta en hiponatremia euvolémica. Las estrategias terapéuticas incluyen la inhibición de la producción de vasopresina, la modificación de su acción sobre los órganos blanco y la compensación de sus efectos sistémicos, pero todas estas opciones presentan limitaciones considerables. El conivaptan, un antagonista de los receptores  $V_{1A}$  y  $V_2$  de vasopresina, es el primer agente de esta clase autorizado en los EE.UU. para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica.

#### Diabetes insípida nefrogénica

Diversas mutaciones en los genes que codifican el receptor  $V_2$  (AVPR2) y la molécula de acuaporina-2 (AQP2) pueden causar diabetes insípida nefrogénica, y es posible que algunos vaptanos sean capaces de revertir el efecto de cierto tipo de alteración genética.

#### Hipertensión

Aunque no se ha hallado correlación entre los niveles plasmáticos de vasopresina y los valores de presión arterial en individuos con hipertensión arterial esencial, algunos modelos experimentales indican que el neuropéptido puede tener una importante participación en la fisiopatología del trastorno, cuando se elimina la respuesta simpática. También se ha



sugerido que la etnia puede influir sobre esta relación, dado que se han observado valores más elevados de vasopresina en pacientes hipertensos de origen afroamericano, en comparación con otros de origen caucásico; además, un estudio halló que la administración de un antagonista de los receptores  $V_{1A}$  redujo la presión arterial sólo en los primeros. Los beneficios de los vaptanos en relación con la disminución de la resistencia vascular y del volumen circulante aún deben investigarse.

#### Poliquistosis renal

En este trastorno, ciertos genes dependientes del AMPc estimulan la proliferación celular y la formación de quistes. El bloqueo de los receptores  $V_2$ , cuyo segundo mensajero es el AMPc, podría interferir en la fisiopatología de la enfermedad.

#### Los antagonistas de los receptores de vasopresina

Desde la obtención del primer antagonista de los receptores de vasopresina no peptídico en 1992, diversos agentes de ese tipo fueron evaluados en ensayos clínicos efectuados en seres humanos. Estos compuestos, también denominados vaptanos, incluyen al conivaptan, tolvaptan, lixivaptan, relcovaptan y satavaptan. A diferencia de los antagonistas de los receptores de vasopresina peptídicos más antiguos, presentan mayor biodisponibilidad y vida media más prolongada, pueden emplearse por vía oral o intravenosa y muestran selectividad por los diferentes subtipos de receptores para vasopresina.

#### Antagonistas de los receptores $V_{1A}$

Algunos trabajos preliminares indicaron que el relcovaptan puede ser beneficioso para los pacientes con IC o hipertensión arterial. A pesar de que varios modelos experimentales han sugerido que el antagonismo de los receptores  $V_{1A}$  resulta en efectos hemodinámicos favorables (vasodilatación, disminución de la precarga y, posiblemente, reducción de la hipertrofia de los miocitos), estas moléculas actúan como agonistas parciales de los receptores mencionados en los seres humanos.

#### Antagonistas de los receptores $V_2$

El bloqueo de los receptores  $V_2$  renales produce acuarexis, es decir, excreción de agua libre, con conservación de los electrolitos. Los antagonistas de estos receptores han mostrado resultados más promisorios que aquellos con efecto sobre los  $V_{1A}$ ; además, su uso induciría menor activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona que la furosemida. Todos estos agentes se utilizan por vía oral.

**Tolvaptan.** Este potente antagonista selectivo de los receptores  $V_2$  resultó más eficaz que el placebo para reducir el peso ( $p < 0.0008$  a  $< 0.0001$ ) y los edemas periféricos, y para corregir la hiponatremia en pacientes con IC. Otro trabajo halló que la administración de 30 mg de tolvaptan aumentó la diuresis, sin modificar el peso corporal de los pacientes, en comparación con 80 mg de furosemida o la combinación de ambos fármacos. Se aguardan los resultados del estudio EVEREST, un ensayo clínico de gran tamaño actualmente en curso, para definir el efecto del tolvaptan sobre la mortalidad, la morbilidad y el estado general de los pacientes con IC.

**Lixivaptan.** Los estudios iniciales, de dosis únicas de este fármaco, indicaron su potente efecto acuareético, con aumento de la osmolalidad plasmática. Algunos ensayos clínicos, controlados con placebo, efectuados en pacientes con hiponatremia secundaria a cirrosis, confirmaron estos efectos, en especial al utilizar dosis más elevadas (200 mg o 250 mg;  $p < 0.05$  a  $< 0.0001$ ). Sin embargo, el evento adverso principal –la sed– requirió la suspensión del tratamiento en algunos casos.

**Satavaptan.** En sujetos con síndrome de SIADH, el satavaptan en dosis de 25 mg o 50 mg fue más eficaz que el placebo para normalizar la natremia ( $p = 0.005$ ), sin que se informaran eventos adversos graves.

#### Antagonistas duales de los receptores $V_{1A}$ y $V_2$

De acuerdo con los hallazgos de varios ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y realizados a doble ciego, la infusión intravenosa de conivaptan, en dosis entre 20 mg/día y 80 mg/día, elevó la concentración plasmática de sodio, en

pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica. En consecuencia, esta formulación ha sido autorizada para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica en los EE.UU.

Las ventajas potenciales de su acción sobre ambas clases de receptores de vasopresina han estimulado la investigación de su utilidad para los individuos con IC. Aunque los resultados de diferentes autores han sido contradictorios, un estudio realizado en pacientes con IC grave, que recibieron conivaptan o placebo en dosis única por vía intravenosa, comunicó la reducción de las presiones capilar pulmonar en cuña y auricular derecha, junto con incremento de la diuresis, luego de la administración del fármaco. La producción de la formulación para uso oral del conivaptan ha sido interrumpida debido a la notable inhibición de la isoenzima CYP3A4 y las interacciones farmacológicas frecuentes.

#### Conclusiones

El reconocimiento del importante papel que desempeña la vasopresina en la homeostasis del sodio y la hemodinamia ha llevado a la identificación de varias clases de receptores, que median sus efectos, y a la elaboración de antagonistas de estos últimos. Entre estos agentes, el conivaptan, un antagonista de los receptores  $V_{1A}$  y  $V_2$ , ha sido autorizado en los EE.UU. para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica; el tolvaptan, un bloqueador selectivo de los receptores  $V_2$ , puede ser útil para los pacientes con hiponatremia de diversa etiología, incluida la IC. Se aguardan los resultados de futuras investigaciones para definir la utilidad de éstos y otros compuestos similares en el tratamiento de las afecciones caracterizadas por hiponatremia y exceso de agua corporal.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dato53/07808005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dato53/07808005.htm)

## 5 - Disfunción Diastólica del Ventriculo Izquierdo en Pacientes Diabéticos

Tsujino T, Kawasaki D, Masuyama T

Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japón

[Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Diabetic Patients]

American Journal of Cardiovascular Drugs  
6(4):219-230, 2006

*La diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo para insuficiencia cardíaca diastólica; aún se requieren más investigaciones para determinar el mejor esquema terapéutico en estos pacientes.*

Un componente esencial de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es la disfunción sistólica. Sin embargo, el 40% de los pacientes internados por empeoramiento de la IC presentan deterioro de la relajación o distensibilidad del ventrículo izquierdo (VI) con función sistólica conservada, condición denominada IC diastólica (ICD). La diabetes mellitus (DM), el envejecimiento, la hipertensión, la enfermedad coronaria y la fibrilación auricular contribuyen a la fisiopatología de la ICD. A continuación, se describe la ICD asociada con DM.

#### Diagnóstico

Debido a que todos los pacientes con hipertrofia del VI, con geometría concéntrica, o ambas, presentan al menos una alteración en la función diastólica por medición directa de la presión o por ecocardiografía Doppler, Zile y colaboradores concluyeron que la evaluación de la función diastólica confirma el diagnóstico de la ICD, pero no es obligatoria. Por lo tanto, el diagnóstico de la insuficiencia puede realizarse sin la medición de la función diastólica en caso de que se cumplan los siguientes

criterios: presencia de signos y síntomas de IC, fracción de eyección del VI > 50% al momento del diagnóstico y ausencia de enfermedad valvular o pericárdica significativa.

La disfunción diastólica (DD) es una alteración de la relajación o distensibilidad del VI que altera el inicio, la tasa y la extensión de la disminución de la presión y el llenado del VI durante la diástole. Por lo tanto, se requieren mayores presiones de llenado para mantener un volumen de fin de diástole y gasto cardíaco normales.

El estudio de referencia para evaluar la función diastólica del VI es la cateterización cardíaca con mediciones simultáneas de la presión y el volumen, que permite determinar la tasa de relajación del VI, del llenado diastólico y de la rigidez miocárdica. No obstante, el método empleado con más frecuencia es la ecocardiografía Doppler, dado que puede realizarse fácilmente y en forma repetida. Para evaluar la DD se determinan los patrones de velocidad del flujo transmitral, del flujo venoso pulmonar, los patrones de llenado intraventricular y el tamaño de la aurícula izquierda.

El péptido natriurético cerebral, una hormona secretada por los ventrículos en respuesta a la expansión del volumen ventricular y la sobrecarga de presión, es bastante sensible y específico para el diagnóstico de ICC. La combinación del estudio ecocardiográfico y la determinación del péptido natriurético cerebral constituye el método no invasivo de mayor practicidad para el diagnóstico de la ICD.

Los pacientes con diagnóstico de ICD suelen tener una edad promedio de 70 a 75 años, y el 70% son de sexo femenino. Un estudio epidemiológico mostró que el 54% de los pacientes mayores de 65 años presentaban DD con signos y síntomas de IC o sin ellos. El factor de riesgo más común para la aparición de ICD es la hipertensión. La enfermedad coronaria parece ser menos prevalente en esta población que en aquellos pacientes con IC sistólica. Entre el 25% y 30% de los pacientes con ICD presentan fibrilación auricular. La pérdida de la contracción auricular en este grupo conduce a la disminución del llenado transmitral, con congestión pulmonar progresiva en pacientes con hipertrofia del VI.

### Pronóstico

Los pacientes con ICD presentan peor pronóstico que los controles similares en edad sin síntomas de IC. No obstante, se discute si la mortalidad asociada con la ICD difiere de la observada con la IC sistólica.

### DBT y DD

El estudio Framingham demostró mayor riesgo de IC en pacientes diabéticos; la incidencia fue 2 veces mayor en hombres y 5 veces superior en mujeres con DBT que en aquellos sin DBT. Aproximadamente, el 30% de los pacientes con ICD presenta esta enfermedad. En pacientes con DBT tipo 1 y 2, la primera manifestación de cardiomiopatía diabética es la DD del VI. En un estudio, se observó que la relajación anormal del VI se asoció con mal control glucémico en DBT, predominantemente tipo 2. En un registro de 49 000 pacientes diabéticos, cada 1% de incremento de la hemoglobina glicosilada se asoció con 8% de aumento del riesgo de IC. El primer síntoma clínico de la DD es la tolerancia limitada al ejercicio.

### Fisiopatología de la DD

La DD del VI comprende principalmente la alteración de la relajación y rigidez de las cámaras cardíacas. Estos trastornos probablemente derivan de modificaciones en proteínas reguladoras  $Ca^{++}$  y de la matriz extracelular.

Los cambios morfológicos del corazón en pacientes con diabetes incluyen hipertrofia de miocitos, aumento del depósito de colágeno extracelular y microangiopatía intramiocárdica. Estos cambios podrían ser consecuencia de la alteración del metabolismo miocárdico de la glucosa y de los ácidos grasos de la DBT.

Para la relajación ventricular es necesaria la hidrólisis de la adenosina trifosfato, que requiere liberación de  $Ca^{++}$  de la troponina C y su ingreso al retículo sarcoplásmico mediante una bomba. Una vez que la troponina C libera el  $Ca^{++}$ , los puentes cruzados de actina y miosina

se separan y el sarcómero alcanza su longitud de reposo. La disminución de la actividad de la bomba de calcio puede enlentecer la remoción de  $Ca^{++}$  del citoplasma. El incremento de la actividad de la proteína inhibitoria de la bomba de  $Ca^{++}$  (fosfolamban) también dificulta la relajación. La hipertrofia patológica del VI, secundaria a hipertensión, o la estenosis aórtica resultan en la reducción de la bomba de calcio y el aumento de fosfolamban, lo que conduce al deterioro de la relajación. Los niveles de la bomba de  $Ca^{++}$  disminuyen con la edad, lo que coincide con el incremento de la alteración de la función diastólica.

La relación entre fosfocreatina miocárdica y adenosina trifosfato es significativamente inferior en pacientes con DBT tipo 2 respecto de sujetos no diabéticos. Esta enfermedad puede causar cambios reversibles del manejo del  $Ca^{++}$  intracelular con retardo de la relajación.

Las modificaciones de la matriz extracelular pueden afectar la distensibilidad pasiva. Las alteraciones del colágeno (cantidad, geometría, distribución, entrecruzamiento y relación colágeno VIII) conducen a DD. El incremento de los puentes de colágeno por la formación de productos finales de glicosilación avanzada (AGE [*advanced glycosylation end*]) del colágeno desempeña un papel importante en el miocardio rígido del corazón diabético. La hiperglucemia crónica conduce a glicación de proteínas vasculares y de membrana, con la producción de AGE y especies reactivas del oxígeno. El mecanismo de acumulación de colágeno en el miocardio de pacientes diabéticos se debería al incremento de la síntesis y a la disminución de la degradación.

La isquemia miocárdica aguda o crónica puede inducir DD por alteración del secuestro de  $Ca^{++}$  en el retículo sarcoplásmico durante el proceso de relajación dependiente de energía. La isquemia también altera la distensibilidad miocárdica pasiva como resultado de la fibrosis, aun sin la presencia de estenosis coronarias significativas.

La activación neurohormonal por el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina (SRA) y los factores de crecimiento estimula la síntesis de colágeno. La alteración de la función diastólica se asocia con disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, lo que sugiere desequilibrio autonómico. La hiperactivación del SRA contribuye a la ICD debido no sólo a hipertensión sino también al deterioro de la relajación miocárdica. Tanto la angiotensina II como la endotelina intervienen en la hipertrofia del VI.

La hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan el SRA por el aumento de la expresión de receptores de angiotensina II y, a su vez, la angiotensina II de síntesis local parece facilitar la fibrosis miocárdica y afecta la función diastólica.

La adiponectina es una citoquina secretada por los adipocitos que se encuentra disminuida en pacientes con obesidad y DBT tipo 2. En sujetos hipertensos, los niveles bajos de adiponectina se asocian con hipertrofia del VI. La adiponectina parece mejorar el remodelamiento cardíaco mediante la activación de la vía de la proteínquinasa activada por adenosina monofosfato y por mejoría del metabolismo de la glucosa.

Las alteraciones del metabolismo energético miocárdico que se producen en la IC contribuyen a la disfunción cardíaca. La DBT se caracteriza por aumento del recambio de ácidos grasos libres, que conduce al incremento del consumo de oxígeno miocárdico y extiende la acumulación intracelular de intermediarios con efectos deletéreos. Estos incluyen interferencia con bombas iónicas y movilización del  $Ca^{++}$  intracelular, que conduce a trastornos de la relajación. El corazón de los individuos diabéticos presenta un defecto principal en la estimulación de la glucólisis que conduce a la acumulación de ácido láctico y que promueve la degradación de ácidos grasos libres. Otros cambios miocárdicos en la DBT incluyen la alteración de la transducción de la señal de los receptores beta adrenérgicos y la inducción de un patrón genético fetal. La coexistencia de DBT e hipertensión actúan en forma sinérgica en la aparición de la DD.

### Tratamiento

Hasta la fecha, no se han realizado grandes estudios aleatorizados para establecer normas de tratamiento de la ICD, excepto el trabajo *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved* (CHARM-Preserved), específico para ICD (fracción de eyección del VI >

40%). Este estudio demostró que el antagonista del receptor de angiotensina II tipo 1 candesartán redujo las internaciones por ICC pero no la muerte cardiovascular. Además, mostró asociación entre el tratamiento con candesartán y la disminución del 40% del diagnóstico de nuevos casos de DBT. Los antagonistas del receptor de angiotensina II pueden conferir un mecanismo cardioprotector en pacientes diabéticos mediante el bloqueo del SRA cardíaco.

El tratamiento farmacológico empleado en la IC sistólica también se recomienda para la ICD: diuréticos y nitratos para la congestión pulmonar, y tratamiento crónico con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, antagonistas de la aldosterona y betabloqueantes. El estudio UKPDS demostró que los últimos pueden prevenir la IC en pacientes con DBT. Se ha observado un efecto más favorable del carvedilol frente a otros betabloqueantes en pacientes diabéticos, sin empeoramiento del control glucémico. En esta población, un control glucémico inadecuado se asocia con elevada incidencia de IC. No obstante, señalan los autores, el tratamiento hipoglucemiante de preferencia para pacientes con DBT e ICD aún debe determinarse en investigaciones futuras. En la actualidad, la clase de hipoglucemiantes más empleados en pacientes diabéticos con ICC son las sulfonilureas. La metformina está contraindicada en ICC por el riesgo de acidosis láctica y las tiazolidinedionas no se emplean en ICC de clase III y IV por retención hídrica.



Información adicional en  
<http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07326006.htm>

## 6 - Distribución Anormal de la Grasa Corporal y Tipo de Tratamiento Antirretroviral como Predictores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Ena J, Benito C, Amador C y colaboradores

Hospital Marina Baja, Villajoyosa, España

[Distribución Anormal de la Grasa Corporal y Tipo de Tratamiento Antirretroviral como Predictores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana]

Medicina Clínica 122(19):721-726, 2004

*La alteración de la distribución de la grasa corporal en los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral se asocia con aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular.*

El tratamiento antirretroviral se asocia con alteraciones metabólicas que pueden conducir a la aparición prematura de aterosclerosis. Los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa (IP) presentan insulinoresistencia, diabetes mellitus (DBT) e incremento de la presión arterial. No obstante, aún resulta controvertida la asociación entre el tratamiento antirretroviral con IP y el riesgo cardiovascular. Si bien las tasas son reducidas (1.42 casos por 1 000 personas-año de observación), Holmberg y colaboradores describieron que los pacientes tratados con IP presentan un riesgo 3 veces superior de sufrir infarto de miocardio que aquellos que no reciben este tratamiento. Por el contrario, Bozzette y colaboradores, en un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 37 000 pacientes con un seguimiento promedio de 40 meses, no observaron esta asociación.

Además, las alteraciones metabólicas de los pacientes tratados con drogas antirretrovirales se asocian frecuentemente con una

serie de anomalías en la distribución de la grasa corporal, conocidas como lipodistrofia. El síndrome de lipodistrofia asociado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comprende la presencia de giba de búfalo, acumulación de grasa troncular y visceral, disminución de la grasa subcutánea y perivenular en las extremidades y, en algunos casos, lipomatosis. Los pacientes con lipodistrofia presentan incremento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y glucosa, por lo que este síndrome parece ser un marcador de acumulación de factores de riesgo cardiovascular.

En el presente estudio se evaluó el efecto causado por la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) o por la presencia de lipodistrofia sobre el riesgo cardiovascular a 10 años en pacientes con infección por el VIH.

### Pacientes y métodos

Entre febrero y abril de 2002 se solicitó la participación en el estudio de los pacientes con infección por VIH atendidos en el Hospital de Día de la Marina Baja (Alicante). Los participantes completaron un cuestionario sobre los factores de riesgo cardiovascular. Se registraron los datos sobre la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral. Se establecieron determinados parámetros de cada paciente –como peso, talla y perímetro de la cintura– y se midió la presión arterial en 2 ocasiones separadas por 5 minutos. Se analizaron muestras de sangre tomadas después de 12 horas de ayuno para establecer los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos y glucosa. Los investigadores realizaron recuento de linfocitos CD4 por citometría de flujo y cuantificación de la carga viral de VIH.

La hipertensión se definió por valores  $\geq 140/90$  mm Hg tomados en 2 ocasiones o por el requerimiento de tratamiento antihipertensivo. Se emplearon los criterios de la *American Diabetes Association* de 1998 para la definición de glucemia normal ( $< 110$  mg/dl), glucemia anormalmente elevada (111 a 124 mg/dl) y diabetes mellitus ( $> 124$  mg/dl). En la evaluación de la distribución de la grasa se examinaron la cara, brazos y piernas para diagnosticar lipoatrofia y el abdomen y el cuello para lipoacumulación (Carr y col., 1999). Los cambios se clasificaron según un puntaje en ausentes (0), leves (1), moderados (2) y graves (3). La autoevaluación consistió en preguntar a los pacientes si notaban cambios y si éstos eran visibles cuando se inspeccionaba específicamente. Se sumaron todas las puntuaciones y se clasificó al cambio global de distribución de la grasa corporal en ausente (0 puntos), leve (1 a 6), moderado (7 a 12) y grave ( $> 12$ ).

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales incluyeron hipertensión arterial, historia familiar de infarto de miocardio en parientes de primer grado menores de 60 años, tabaquismo, HDLc bajo y edad  $\geq 45$  años para los hombres y  $\geq 55$  años para las mujeres. El riesgo cardiovascular a 10 años se calculó según la puntuación de Framingham.

### Resultados

Fueron incluidos en el estudio 219 pacientes consecutivos sobre un total de 269 atendidos en forma habitual (81%). De estos pacientes, 31 no recibían tratamiento antirretroviral, 35 recibían TARGA sin IP y 153, TARGA con IP. No se observaron entre estos grupos diferencias significativas en la edad, sexo, vía de transmisión del VIH y año de diagnóstico de la infección. Los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral presentaban cifras más elevadas de linfocitos T CD4+ y menores de carga viral. La proporción de pacientes con criterios diagnósticos de sida fue superior en el grupo de pacientes en tratamiento antirretroviral. El período de seguimiento (retrospectivo) desde el diagnóstico de la infección por VIH fue mayor en el grupo de pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral.

El riesgo cardiovascular a 10 años aumentó significativamente en todos los grupos evaluados: un 5.89% en los pacientes sin tratamiento antirretroviral, 7.47% en aquellos que recibían TARGA sin IP y 9.61% en los que recibían TARGA con IP (ANOVA,  $p = 0,038$ ). En los todos los grupos, fueron similares la proporción de pacientes en tratamiento antihipertensivo, normolipemiente o antidiabético, la proporción de aquellos con antecedente familiar de infarto de miocardio y las cifras de

presión arterial. No obstante, los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral presentaban niveles séricos más elevados de colesterol total, triglicéridos y glucosa respecto de aquellos que no recibían tratamiento. Además, se observaron diferencias entre los tres grupos en la distribución de la grasa corporal autoevaluada. Los pacientes tratados con TARGA, con IP o sin ellos, presentaron una puntuación de lipodistrofia mayor que aquellos que no recibían TARGA. El grupo de pacientes que recibió TARGA con IP presentó puntuaciones superiores de lipoatrofia y de lipoacumulación en comparación con el grupo sin tratamiento. Los pacientes con mayor perímetro de cintura fueron aquellos que recibían TARGA con IP. Sin embargo, el índice de masa corporal fue similar entre los tres grupos.

El riesgo cardiovascular a 10 años aumentó significativamente según el grado de lipodistrofia. Este incremento fue del 7.63% en los pacientes sin lipodistrofia; del 7.31% en aquellos con lipodistrofia leve; del 11.6% en quienes presentaban lipodistrofia moderada; y del 19.5% en los casos de lipodistrofia grave. Los investigadores no observaron diferencias significativas en el riesgo cardiovascular a 10 años entre los pacientes sin lipodistrofia o con lipodistrofia leve, por lo que agruparon ambas categorías en una sola.

Se observó una asociación lineal entre la exposición al tratamiento antirretroviral y el grado de lipodistrofia con cada uno de los fármacos –inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI [*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*]) e IP–. Los pacientes con lipodistrofia moderada o grave eran de mayor edad que aquellos sin lipodistrofia o con lipodistrofia leve. No se observaron diferencias entre los grupos respecto del sexo, vía de transmisión del VIH, año de diagnóstico de la infección por VIH, proporción de pacientes con enfermedades marcadoras de sida, recuento de CD4 y carga viral. Los pacientes con lipodistrofia moderada y grave recibían con mayor frecuencia tratamiento antihipertensivo, normolipemiente (para la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y presentaban valores séricos más elevados de colesterol, triglicéridos y glucosa en comparación con aquellos sin lipodistrofia o con lipodistrofia leve.

Antes de la fecha de inicio del estudio, 7 pacientes sufrieron episodios cardiovasculares no fatales (1 paciente sufrió 2 episodios); se produjeron 4 episodios coronarios y 4 cerebrovasculares; 4 pacientes recibían TARGA con IP, 1, tratamiento con NNRTI y otros 2 habían tenido exposición escasa a TARGA en el momento del episodio cardiovascular. La exposición a IP había sido breve, en tanto que el período de exposición a NRTI había sido considerable. La mayoría de los pacientes presentaba 2 factores de riesgo cardiovascular y 3 de ellos tenían diagnóstico de diabetes mellitus. No se evaluó el grado de lipodistrofia al momento de sufrir el episodio cardiovascular.

### Discusión y conclusión

El presente estudio demuestra que los pacientes con infección por VIH que reciben TARGA presentan mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular que aquellos que no reciben esta terapia. La proporción de hiperlipemia, hiperglucemia y la gravedad de la lipodistrofia aumentó significativamente en los pacientes tratados con TARGA, con IP o sin ellos. Si bien estos factores son determinantes del riesgo cardiovascular, el reducido número de eventos cardiovasculares observado no permitió a los investigadores analizar su asociación. No obstante, se pudo comprobar que la mayoría de los pacientes con eventos cardiovasculares había tenido una exposición prolongada a NRTI y escasa exposición a los IP.

La aparición de lipodistrofia ocurre luego de un promedio de 5 años de exposición al tratamiento antirretroviral. En el presente estudio, se observó que la lipodistrofia tuvo una asociación más fuerte con el riesgo cardiovascular que el tipo de tratamiento antirretroviral utilizado. Es posible, señalan los autores, que las alteraciones metabólicas inducidas por el tratamiento antirretroviral requieran cierta evolución; de modo que el

trastorno metabólico y la alteración de la distribución de la grasa corporal se observan cuando la exposición a los fármacos es suficientemente prolongada. Las alteraciones metabólicas tienen correlación con la presencia de ateromatosis, que se evalúa por la medición ecográfica del grosor de las capas íntima y media.

Si bien existe preocupación por la posible epidemia de enfermedades cardiovasculares inducida por la terapia antirretroviral, debe ser más importante, afirman los autores, la disminución inmediata de la morbilidad y mortalidad por inmunodepresión grave que el posible incremento del riesgo cardiovascular inducido por la TARGA. No obstante, una vez logrado el control virológico, deberían considerarse las posibles complicaciones del tratamiento antirretroviral, principalmente en los individuos con elevado riesgo cardiovascular de base. Las medidas de control del riesgo cardiovascular incluyen el abandono del tabaquismo, la promoción del ejercicio físico y la modificación de los hábitos alimentarios, especialmente en los pacientes con infección por VIH con riesgo cardiovascular elevado (> 10% en 10 años). El tratamiento de la hiperlipemia de acuerdo con las normas de práctica clínica debería constituir una práctica habitual.

En conclusión, la alteración de la distribución de la grasa corporal en los pacientes con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral se asocia con aumento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta población requiere atención de los factores de riesgo cardiovasculares modificables y un control dietético y farmacológico de las alteraciones metabólicas.



Información adicional en  
<http://www.sicisalud.com/dato/dat053/07829005.htm>

## 7 - Intervenciones en el Estilo de Vida y Modificaciones de Factores de Riesgo de Cardiopatía Coronaria durante 18 Meses en Mujeres Posmenopáusicas: *Women On the Move through Activity And Nutrition (Estudio WOMAN)*

Kuller L, Kinzel L, Johnson D y colaboradores

University of Pittsburgh, Pittsburgh, EE.UU.

[*Lifestyle Intervention and Coronary Heart Disease Risk Factor Changes over 18 Months in Postmenopausal Women: The Women on the Move through Activity and Nutrition (WOMAN Study) Clinical Trial*]

*Journal of Women's Health* 15(8):962-974, Oct 2006

*En los primeros 18 meses de seguimiento del estudio WOMAN se observaron beneficios notables en el riesgo cardiovascular en respuesta a cambios en el estilo de vida, asociados con descenso de peso > 8.16 kg y reducción del perímetro abdominal.*

La mayor parte de los casos de enfermedad coronaria (EC) se presentan en individuos de ambos sexos con riesgo promedio. Para reducir su aparición en mujeres, las recomendaciones actuales se basan en intervenciones farmacológicas y cambios en el estilo de vida.

Antes de la publicación de los resultados del estudio *Women's Health Initiative (WHI)*, la terapia hormonal (TH) con estrógenos solos o en combinación con progestágenos se indicaba para disminuir el riesgo cardiovascular. Luego se propuso que las mujeres posmenopáusicas en TH, con cifras altas de circunferencia de la cintura (CC), se beneficiarían con un programa de intervenciones, compuesto por el aumento de la actividad física, modificaciones dietarias y reducción de peso, que llevaría al descenso del nivel de triglicéridos, partículas de



lipoproteínas de baja densidad (LDL [*low-density lipoprotein*]) pequeñas y totales, insulina y glucosa. Los resultados de este programa, denominado *Women on the Move through Activity and Nutrition (WOMAN)*, fueron comparados con los de las normas dietarias de la *American Heart Association (AHA)*, con la presunción de que la intervención detendría la progresión de la aterosclerosis subclínica.

En el presente trabajo, los autores describieron las modificaciones en los factores de riesgo de EC observados en los primeros 18 meses de seguimiento del estudio WOMAN.

## Materiales y métodos

**Selección de sujetos.** Entre abril de 2002 y octubre de 2003 se reunieron 508 mujeres posmenopáusicas para participar de un ensayo a 5 años, que debían tener entre 52 y 62 años y haber recibido TH durante al menos 2 años. Otros criterios de inclusión abarcaron CC  $\geq 80$  cm, valores de 100 a 160 mg/dl de colesterol asociado con LDL (LDLc), índice de masa corporal entre 25 y 39.9 kg/m<sup>2</sup>, cifras tensionales  $< 160/95$  mm Hg al momento de la selección y  $< 140/90$  mm Hg al momento de la aleatorización, con tratamiento o sin él; además, las participantes no debían tener diagnóstico de afecciones psiquiátricas, de diabetes o cáncer en los 2 años previos o encontrarse en terapia hipolipemiente. Las participantes presentaban bajo riesgo basal de EC, dado que eran capaces de recorrer 400 m de caminata, con valores de frecuencia cardíaca  $> 40$  y  $< 135$  latidos por minuto.

Luego de la difusión de los resultados del WHI, la rama de estrógenos y progestágenos de este ensayo se detuvo prematuramente debido a que se observó aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, tromboembolismo venoso pulmonar, accidente cerebrovascular y cáncer de mama. Se aconsejó a las participantes ya asignadas del presente estudio que interrumpieran la TH y las inclusiones nuevas se efectuaron luego de suspenderla.

**Aleatorización: diseño de la intervención.** Las participantes fueron asignadas al azar al grupo de modificaciones en el estilo de vida (MEV) o al de educación para la salud (EPS) como grupo de comparación, que recibió como intervención un conjunto de pautas educativas que incluyeron las normas nutricionales de la AHA:  $< 10\%$  de grasas saturadas,  $< 300$  mg de colesterol dietario y disminución de las grasas totales y trans, hasta cerca del 25% a 35% del valor calórico total. A su vez, la intervención aplicada en el grupo de MEV estuvo dirigida a reducir el peso corporal y la CC, con modificaciones en la dieta para disminuir las lipoproteínas; así, el objetivo fue lograr 150 minutos semanales de ejercicio de intensidad moderada, llevar la ingesta diaria a 1 300-1 500 calorías y disminuir el patrón de grasas en la dieta hasta el 17% de grasas totales, con  $< 4\%$  de grasas saturadas.

**Mediciones.** Se efectuaron mediciones de colesterol total y asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]), triglicéridos, insulina y glucemia, luego de un ayuno de 12 horas. Las subclases de lipoproteínas fueron categorizadas como grandes, medianas y pequeñas; además, se calculó en nanomoles/litro la concentración de apolipoproteína B, dado que existe información creciente sobre el posible papel de las partículas de LDL o de esta apolipoproteína como marcadores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en las mujeres.

**Métodos estadísticos.** Las variaciones en los distintos parámetros se evaluaron por las diferencias con los valores basales; en tanto que se aplicaron las pruebas de la *t* o de Mann-Whitney o el análisis de univariación (ANOVA) para las distintas comparaciones, con un nivel de  $p < 0.05$  para la significación estadística. Para el análisis de los datos, se utilizaron métodos estadísticos de uso habitual.

## Resultados

### Características basales

Al comenzar el estudio, 304 pacientes se encontraban bajo TH y 204 sin ella; fueron excluidos 8 casos con aumento basal del calcio coronario, dado que podrían requerir tratamiento farmacológico por sus factores de riesgo. Al completar 18 meses

de seguimiento, el 5% recibía tratamiento hipolipemiente, el 7% (15/218) se encontraba en el grupo EPS y el 3% (7/229) en el de MEV. Para mantener la presión arterial en valores  $\leq 140$  mm Hg y  $\leq 90$  mm Hg para presión sistólica y diastólica, respectivamente, el 27% del grupo EPS y 24% del MEV requirió tratamiento farmacológico. Al final de los 18 meses, el 29% de las mujeres evaluadas aún utilizaba TH, mientras que el 54% (146/272) de las tratadas al inicio de estudio la habían interrumpido y sólo el 3.8% (7/182) la había reiniciado.

En general, las características de base eran similares, pero las mujeres en TH al inicio mostraron niveles inferiores de LDLc, insulina, partículas pequeñas de HDL y valores de glucosa significativamente menores; por otro lado, los valores de triglicéridos y partículas pequeñas de LDL fueron superiores, con número similar de partículas de LDL.

### Cambios en la dieta

La ingesta estimada al inicio era de 2 000 calorías, con 33% de origen graso, 10.5% de grasas saturadas y 10 g fibra/1 000 calorías. El porcentaje de grasas se había reducido en un 31% a los 18 meses en el grupo MEV, mientras que en el EPS esta disminución fue del 12%, con descenso del 36% y 13% en las grasas saturadas, respectivamente. La ingesta calórica total descendió un 14% en ambos grupos, con disminución sustancial de los carbohidratos: 16% en el grupo EPS y 1% en el MEV, sin diferencias en los cambios dietarios asociados con el uso de TH.

### Cambios en la actividad física

En la evaluación inicial, la actividad física se estimó en 11.4 horas MET/semana (MET es una medida de energía consumida), sin diferencias de base entre los grupos de estudio; además, en 114 participantes se evaluó el número de pasos. A los 18 meses, la actividad física aumentó un 50.7% en el grupo MEV y 4.4% en el EPS ( $p < 0.0001$ ), al igual que el número diario de pasos (36.2% y 2.2%, respectivamente;  $p = 0.002$ ), sin diferencias atribuibles al uso de TH.

### Cambios en los factores de riesgo: efectos por grupo

En el grupo MEV, el descenso de peso a los 18 meses fue de aproximadamente 17 libras (7.65 kg), en comparación con 4 libras (1.8 kg) en el grupo EPS; esta reducción se asoció con descensos significativos de la presión sistólica, la CC, el nivel de triglicéridos, LDLc, insulina, glucemia y las partículas de LDL, además del HDLc, en especial, las partículas pequeñas.

### Cambios en los factores de riesgo: efecto de la pérdida de peso

Entre las mujeres del grupo MEV, el 39% disminuyó  $> 18.8$  lb (8.46 kg), con un promedio de pérdida de peso de 33 lb (14.85 kg) y de 17 cm en la CC, asociado con descensos marcados de la presión arterial sistólica y diastólica, el nivel de triglicéridos, insulina, glucosa, partículas totales de LDL, grandes y pequeñas, además de descenso leve en el LDLc, en comparación con las participantes del mismo grupo que perdieron menos peso.

### Cambios en los factores de riesgo: efectos de la TH

A los 18 meses, las modificaciones en las lipoproteínas fueron diferentes si las pacientes se encontraban en TH al inicio, si la habían suspendido o si ya no la recibían, en particular en el grupo MEV, aunque este tratamiento no afectó el descenso de peso en ambos grupos. Los valores de LDLc subieron, en promedio, 23 mg% en las pacientes del grupo EPS que abandonaron la TH, con diferencias significativas al compararlas con los 4.3 mg% observados en el grupo MEV y con los hallazgos del primer grupo en mujeres que continuaron la TH o no la recibían al momento de la aleatorización ( $p = 0.004$ ). El nivel de triglicéridos decreció en todos los grupos, pero la glucosa aumentó en las pacientes que habían interrumpido la TH, tanto en el grupo EPS ( $p = 0.00$ ) como en el MEV ( $p = 0.09$ ).

Entre las participantes a quienes se aplicó EPS, las que suspendieron la TH y bajaron más de 18 lb (8.1 kg) ( $n = 4$ ), la glucosa en sangre disminuyó 8 mg, mientras que con el descenso de 9 (4 kg) a 18 lb (8.1 kg) ( $n = 13$ ) este valor aumentó 4 mg, y 6 mg cuando la pérdida de peso fue  $< 9$  lb ( $n = 18$ ). En los casos

en los que no se produjo aumento de peso en 18 meses, la concentración de la glucosa se incrementó 14 mg (n = 20), al igual que entre las 20 pacientes del grupo de EPS, que subieron de peso luego de suspender la TH (20/55, 36%).

Las partículas totales y pequeñas de LDL aumentaron en el grupo sometido a MEV y se redujeron en el de EPS, entre las mujeres que recibían TH desde el inicio y continuaban a los 18 meses. Las modificaciones por grupo de TH fueron significativas y persistentes, tanto para el número ( $p = 0.004$ ) como para las LDL pequeñas y medianas ( $p = 0.04$  para ambas). Por otra parte, tanto las pacientes del grupo MEV, que no recibían TH al inicio, como aquellas que la suspendieron, mostraron descenso de las partículas LDL pequeñas, totales y del LDLc.

El efecto de la pérdida de peso sobre el descenso de las lipoproteínas fue muy superior en ausencia de TH basal, o cuando ésta fue suspendida, en comparación con el observado en pacientes del grupo MEV que continuaron la TH hasta el mes 18 y disminuyeron un promedio de 33 lb (14.85 kg). Se observaron correlaciones fuertes entre las variaciones de partículas de LDL y sus niveles iniciales, con diferencias por la utilización basal de TH, en especial en las mujeres del grupo MEV con niveles iniciales más altos.

### Discusión

En términos de reducción de peso, CC e insulina, la intervención fue eficaz, además de prevenir incrementos en los niveles de glucemia en ayunas en el grupo MEV, en comparación con el EPS. No se observaron los descensos esperados del LDLc y las partículas de LDL, en virtud de la intervención dietaria y la pérdida de peso logradas; esto concuerda con resultados previos y destaca la dificultad para obtener efectos a largo plazo, en especial en prevención primaria. Una razón posible señala la reducción sostenida en el porcentaje de grasas saturadas en la dieta, dado que al inicio del estudio las pacientes mostraban una ingesta diaria del 10.9%, que a los 18 meses llegó al 6.7%. Las variaciones en el peso y en las lipoproteínas se mostraron estrechamente correlacionadas, dado que el 40% de las pacientes del grupo MEV, con descensos cercanos a 30 lb o al 15% del peso inicial, obtuvieron los mayores beneficios de la intervención, mientras que las pérdidas de peso menores tuvieron efectos muy inferiores.

Las mujeres del grupo MEV bajo TH mostraron respuesta reducida de los niveles de partículas LDL, en parte atribuidos a las acciones de la TH sobre el metabolismo de los lípidos, en especial a nivel hepático, que podrían atenuar los efectos de la intervención dietaria.

Entre las participantes sometidas a EPS, las que suspendieron la TH mostraron incremento marcado del LDLc y aumento del total de partículas LDL, en especial pequeñas, lo que coincide con los informes de la literatura. Se estima que los incrementos de las partículas de LDL podrían asociarse con frecuencia superior de EC, varios años después.

Se constató aumento en los niveles de glucosa en sangre entre las pacientes que suspendieron la TH, en especial cuando también aumentó el peso, por lo cual es esperable observar un incremento en la frecuencia de diabetes mellitus en esta población.

El uso de fármacos hipolipemiantes se incrementó, posiblemente como consecuencia de los niveles crecientes de LDLc, en especial cuando se suspendió la TH; así, en la evaluación de los 18 meses, el 4% de las pacientes en TH recibía hipolipemiantes; entre las que habían suspendido la TH, el 7% de las mujeres sometidas a EPS y el 4% en la que se aplicaron MEV se encontraban en tratamiento. Entre las pacientes no tratadas con TH al inicio, el 9% del grupo EPS y el 1% del MEV recibían hipolipemiantes a los 18 meses. La indicación de tratamiento mostró una leve relación con los valores basales de calcio en la arteria coronaria. Es posible que, al decrecer el uso de TH, las mujeres posmenopáusicas presenten aumento del LDLc y descenso del HDLc, difícilmente controlables con medidas no farmacológicas, lo que conduciría al aumento de la indicación de hipolipemiantes, sin datos clínicos de sus beneficios en casos de riesgo bajo y moderado, en especial en presencia de

aterosclerosis subclínica mínima.

Pese a que resulta posible la prevención primaria no farmacológica de la EC en mujeres posmenopáusicas, requiere la implementación de cambios drásticos y sostenidos en el estilo de vida, con aumento de la actividad física, descenso del peso corporal y modificaciones cualitativas en la dieta. La efectividad de esta estrategia en grandes poblaciones y por períodos prolongados aún no se ha demostrado en ensayos clínicos.

La disminución de los niveles de LDLc parece requerir una pérdida de peso sustancial, además del descenso de la CC, con el que también se reduce el riesgo de diabetes y resistencia a la insulina; asimismo, disminuyen los niveles séricos de triglicéridos y se logra cambiar el tamaño y número de las partículas de LDL e incrementar los niveles de HDL, en especial las partículas grandes, que se asocia con la disminución del riesgo de EC. En ensayos clínicos, se demostró que el aumento de las HDL, aunque sea en prevención secundaria y con tratamiento farmacológico, disminuye este riesgo en presencia de valores bajos de LDL.

### Conclusiones

Se comprobó el descenso marcado del peso y la CC en el grupo sometido a MEV, en comparación con las mujeres que recibieron EPS, que se relacionó de manera directa con la disminución de factores de riesgo, con beneficios superiores en las mujeres del primer grupo, en las que se observó descenso de peso > 18.8 lb (aproximadamente el 40% del grupo). Las modificaciones de los niveles de glucosa, insulina y partículas de LDL en las pacientes en las que se aplicaron MEV se mantuvieron significativas a los 18 meses, además de presentar disminución superior en los factores de riesgo, debido a la intervención, entre las mujeres que no recibían TH al inicio o que la suspendieron, en comparación con aquellas que continuaron con este tratamiento.

 Información adicional en <http://www.sicisalud.com/dato/dat053/07827000.htm>

## 8 - Diferencias por Sexo en las Correlaciones entre los Factores de Riesgo Cardiovascular

Oda E, Abe M, Aizawa Y y colaboradores

Niigata Prefectural Yoshida Hospital; Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences; Niigata, Japón

*[Gender Differences in Correlations among Cardiovascular Risk Factors]*

**Gender Medicine** 3(3):196-205, Sep 2006

*Las correlaciones entre los distintos factores de riesgo cardiovascular son más fuertes en mujeres que en hombres; de esta manera, la presencia de un factor adicional se asocia con mayor incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en este grupo.*

En sujetos de ambos sexos, los factores de riesgo cardiovascular tienden a aparecer agrupados; por ejemplo, se ha observado que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia por lo general se asocian con hipertrigliceridemia y baja concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc [*high-density lipoprotein cholesterol*]). Estos factores pueden ser causa de diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad coronaria. La obesidad de la parte superior del cuerpo, inducida por el exceso de calorías en presencia de andrógenos, participa en la aparición de estos trastornos mediante un denominador común, la hiperinsulinemia.

Los factores de riesgo que predisponen a la resistencia a la insulina, la resistencia a la leptina, la inflamación sistémica de bajo grado, el estrés oxidativo y la disfunción del endotelio son

mecanismos subyacentes de la enfermedad cardiovascular. El estado proinflamatorio presente en la obesidad genera resistencia a la insulina y a la leptina; esta situación promueve mayor inflamación al interferir con la acción antiinflamatoria de la insulina y con el efecto de la leptina contra la obesidad. La consecuencia final de estas alteraciones es el síndrome metabólico. Sin embargo, la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes* establecieron conjuntamente que debe evitarse clasificar a los pacientes con esta denominación, dado que existe considerable debate en relación con su verdadero valor para el pronóstico cardiovascular. En el presente estudio, los autores analizaron las diferencias según el sexo en las correlaciones entre la edad, el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc [*low-density lipoprotein cholesterol*]), los triglicéridos, el HDLc, la glucemia en ayunas y la concentración de proteína C reactiva (PCR) y de ácido úrico.

### Materiales y métodos

Fueron incluidos individuos de ambos sexos (278 varones y 258 mujeres) de 24 a 78 años, aparentemente sanos, que asistieron al *Niigata Prefectural Yoshida Hospital* para un estudio de rutina. Se tuvieron en cuenta diversas características; entre ellas, el peso, la estatura, tabaquismo, presión arterial, concentración de las distintas fracciones de lípidos, glucemia en ayunas y nivel de PCR y de ácido úrico. La concentración de PCR se conoció con el método del látex y se expresó como *rankPCR* (rPCR). La muestra final de análisis estuvo integrada por 136 hombres y 136 mujeres, de quienes se dispuso de información bioquímica completa.

### Resultados

El IMC, la PAS, el nivel de triglicéridos, la glucemia en ayunas, la rPCR, los niveles de ácido úrico y el porcentaje de sujetos fumadores fueron significativamente más altos en mayor cantidad de hombres respecto de las mujeres, mientras que el colesterol total y el HDLc fueron más bajos. La edad, la concentración de LDLc y la PAS no difirieron entre ambos grupos.

En ambos sexos, se comprobó una correlación positiva significativa o en el límite entre la edad, la PAS, la PAD y la glucemia en ayunas; entre la PAD y la PAS; entre la PAD y la glucemia en ayunas; entre el IMC, los triglicéridos, la rPCR, el ácido úrico y el LDLc; entre los triglicéridos, la rPCR y el ácido úrico; y entre este último y la rPCR. Por el contrario, el HDLc, el IMC, los triglicéridos y la rPCR se asociaron de manera negativa en hombres y mujeres. El LDLc, la rPCR y el ácido úrico sólo se correlacionaron positivamente en hombres, mientras que la edad y la concentración de triglicéridos; la rPCR, el ácido úrico y el LDLc; la PAS y la glucemia en ayunas, el IMC y los triglicéridos; la PAD y los triglicéridos, la glucemia y el IMC, los triglicéridos, la rPCR y el LDLc y los triglicéridos y el LDLc sólo se asociaron de manera positiva en mujeres. El LDLc y HDLc se correlacionaron negativamente sólo en mujeres. La frecuencia de correlaciones significativas o marginales entre los 10 factores de riesgo analizados fue sustancialmente mayor en mujeres que en hombres (28/45 y 17/45, respectivamente;  $p = 0.017$ ).

La correlación entre la edad, el nivel de triglicéridos y el ácido úrico, entre el IMC y la rPCR y entre los triglicéridos y la glucemia en ayunas y la rPCR fueron más fuertes en mujeres que en varones. Las diferencias en las correlaciones entre los factores de riesgo se atenuaron de modo considerable luego del ajuste por edad; aun así, la correlación entre los triglicéridos y la rPCR fue sustancialmente mayor en mujeres que en hombres. El IMC se relacionó significativamente con el nivel de triglicéridos, la rPCR y el ácido úrico en hombres, y con la rPCR, el HDLc y el ácido úrico en mujeres. La edad estuvo fuertemente asociada con la glucemia en ayunas y con la PAS en hombres y con este último parámetro en mujeres.


### Discusión

Este trabajo demostró correlaciones positivas entre los factores de riesgo cardiovascular distintos al HDLc y asociaciones

negativas entre el HDLc y otros factores de riesgo, en mujeres y varones. Sin embargo, la frecuencia de correlaciones marginales o importantes entre los factores de riesgo fue sustancialmente mayor en las mujeres ( $p = 0.017$ ).

Si bien la enfermedad coronaria es 2 a 5 veces más frecuente en hombres que en mujeres, el riesgo se incrementa sustancialmente con la edad en sujetos de ambos sexos, en todo el mundo. Además, las diferencias por sexo en los factores de riesgo disminuyen con el paso de los años. La información proveniente de otras investigaciones coincide con los hallazgos obtenidos en el presente trabajo: la correlación entre los factores de riesgo cardiovascular es más intensa en mujeres que en hombres; además, la existencia de un factor adicional de riesgo incrementaría más la probabilidad de eventos cardiovasculares en las mujeres.

Los resultados de la presente investigación muestran correlaciones ligeramente más fuertes entre los factores de riesgo en mujeres; los mecanismos de esta diferencia, aparentemente paradójica según el género, todavía no se comprenden pero podrían asociarse con los componentes principales del síndrome de resistencia a la insulina: el eje entre la insulina y la leptina. Es probable que la mayor resistencia a la leptina o la hiperleptinemia ocasionen asociaciones más fuertes entre los factores de riesgo en mujeres. Otra explicación posible señala que, en hombres, el mayor compromiso de la función endotelial o la mayor resistencia a la insulina por la obesidad abdominal o por factores no asociados con la obesidad (estrés psicológico, disfunción autonómica o tabaquismo) promuevan la exacerbación de cada uno de los factores cardiovasculares de riesgo restantes y aumenten la posibilidad de enfermedad coronaria. En conclusión, en este trabajo se comprobaron correlaciones más fuertes entre los factores de riesgo cardiaco en mujeres que en hombres; asimismo, la presencia de un elemento adicional elevaría más el riesgo en este grupo.

Información adicional en  
 <http://www.siiisalud.com/dato/dat053/07808002.htm>

## 9 - Articulaciones Inflamadas y Aterosclerosis: ¿La Artritis Reumatoidea es un Factor de Riesgo Cardiovascular?

Quyyumi A

Emory University, Atlanta, EE.UU.

[*Inflamed Joints and Stiff Arteries: Is Rheumatoid Arthritis a Cardiovascular Risk Factor?*]

*Circulation* 114(11):1137-1139, Nov 2006

---

*La inflamación sistémica que afecta a pacientes con artritis reumatoidea puede aumentar el riesgo vascular de aterosclerosis. Se evaluaron marcadores sistémicos y específicos de inflamación para reducir este riesgo.*

---

La artritis reumatoidea (AR) es considerada un factor independiente de aterosclerosis, mientras que el riesgo de infarto de miocardio ajustado se triplica en pacientes con muchos años de enfermedad. Según estudios epidemiológicos, la AR no aumenta, o incluso disminuye, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (CV) conocidos; sin embargo, la dislipidemia detectada en pacientes con AR se asocia con perfil lipídico intensamente aterogénico (niveles bajos de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad e hipertrigliceridemia). Los pacientes con AR también pueden presentar hiperinsulinemia y resistencia a la insulina secundaria a la inflamación subyacente. Estas alteraciones detectadas en pacientes con AR podrían modificar en parte los factores de riesgo CV mediante el

aumento de la inflamación sistémica y el estrés oxidativo. La inflamación de las serosas detectada en pacientes con AR explicaría el riesgo CV en esta población. La aterosclerosis se caracteriza por inflamación vascular mínima, presencia de citoquinas, factores de adhesión e infiltrados celulares mononucleares que podrían desencadenar eventos aterotrombóticos posteriores. Por el contrario, la AR se presenta con inflamación sistémica intensa con niveles de citoquinas, factor de necrosis tumoral (TNF [*tumour necrosis factor*]) alfa, interleuquina (IL) 6, IL-1-beta y proteína C reactiva entre 3 y 100 veces mayores que los observados en la aterosclerosis. Mediante efectos pleiotrópicos, estos niveles elevados de citoquinas podrían no sólo reflejar riesgo de enfermedad vascular sino también exacerbarla de manera directa al tener efectos en tejidos distantes (por ejemplo, mala utilización de glucosa en el músculo esquelético, modificación del metabolismo lipídico del tejido graso, estimulación de la liberación hepática de fibrinógeno y del inhibidor del activador del plasminógeno-1), que favorecerían el estado protrombótico y la activación del endotelio vascular.

De acuerdo con algunos trabajos recientes, los pacientes con AR muestran mayor riesgo de eventos CV y, además, mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica demostrada por marcadores indirectos como la disfunción endotelial y la rigidez arterial.

La enfermedad vascular estructural, demostrada por el engrosamiento de la capa arterial íntima y media o por la presencia de placas carotídeas, es un fuerte predictor de eventos CV. Recientemente se demostró que los pacientes con AR presentan el triple de riesgo de tener placas ateroscleróticas en comparación con los sujetos control. A su vez, los marcadores vasculares más específicos como la disfunción endotelial (aumento en los niveles de biomarcadores como molécula de adhesión-1 e intercelular) y la rigidez arterial podrían predecir la aparición futura de eventos CV en comparación con los niveles elevados de marcadores inflamatorios verificados en pacientes con AR.

El desequilibrio entre daño y reparación vascular desencadena la disfunción endotelial y la aterosclerosis. En parte, la reparación se logra a través de células endoteliales progenitoras (CEP) provenientes de la médula ósea, que viajan por la sangre hasta las áreas dañadas. El número de estas células y su actividad migratoria disminuye en pacientes con factores de riesgo o aterosclerosis establecida. A su vez, la estimulación de CEP mejora la función endotelial y parece retrasar la aterosclerosis. Es interesante señalar que se observó la disminución de CEP en pacientes con AR activa en comparación con sujetos con enfermedad inactiva o individuos sanos. Además, el recuento de CEP se relacionó de manera indirecta con la duración y la gravedad de la enfermedad reumática. Por lo tanto, los pacientes con AR activa presentarían alteraciones en la reparación endotelial y progresión rápida hacia aterosclerosis.

En la actualidad, la rigidez arterial se considera un indicador subclínico de enfermedad vascular debido a la gran cantidad de información que la señala como predictor de este trastorno. Además, se puede cuantificar mediante tonómetro de aplanamiento y grabaciones de alta fidelidad de pulsos arteriales carotídeos y radiales, que permite la medición de la velocidad de onda de pulso (PWV [*pulse-wave velocity*]). En sujetos sanos, la onda reflejada aparece durante la sístole y desaparece en diástole y aumenta la presión central aórtica. La PWV y el aumento de la presión central aórtica se expresan como el índice de aumento. Diversos trabajos han comunicado el aumento en la rigidez arterial en pacientes con AR medido a través de PWV; no obstante, los resultados han sido disímiles, quizá debido a las diferencias demográficas y de edad en los pacientes evaluados. La rigidez arterial se correlaciona con la edad y otros factores como presión arterial y glucemia, pero también con niveles de proteína C reactiva e IL-6 y marcadores de inflamación.

Las drogas utilizadas en el tratamiento de la AR modifican la respuesta inflamatoria de la enfermedad. Los corticoides exacerbaban la dislipidemia y la presión arterial y alteran el metabolismo de la glucosa, pero también reducen la inflamación;

por lo tanto, el riesgo vascular es variable. A su vez, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 aumentan el riesgo de infarto de miocardio. No obstante, las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad disminuyen el riesgo CV; por ejemplo, el metotrexato disminuye la inflamación y los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos y también la frecuencia de infarto en casi 70% de los pacientes con AR. Según investigaciones recientes, el tratamiento con TNF-alfa podría mejorar la disfunción endotelial, aunque se desconoce si esto se traduciría en reducción del riesgo CV. No existen ensayos aleatorizados, controlados y bien diseñados que investiguen la reducción del riesgo CV con los diferentes tratamientos utilizados para la AR. Por lo tanto, los estudios observacionales tienen validez suficiente para demostrar distintos resultados obtenidos con diferentes tratamientos. Según el autor, se necesitan recomendaciones racionales para el tratamiento del riesgo CV presente en pacientes con AR. Si bien los marcadores indirectos de riesgo de enfermedad aterosclerótica (disfunción endotelial y rigidez arterial) pueden ser importantes en el futuro, se desconoce la fidelidad de los mismos al evaluar estrategias de tratamiento. La inclusión de estos marcadores junto con biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo en ensayos aleatorizados futuros con pacientes con AR es vital para definir si son de utilidad para detectar riesgo CV.

A pesar de las falencias actuales en la detección del riesgo CV, las pautas clínicas de tratamiento en pacientes con AR ofrecen un arsenal terapéutico para reducirlo. Tanto los cardiólogos como los reumatólogos necesitan saber qué pacientes con AR constituyen el 1% de la población con mayor riesgo CV. Esta población debe ser cuidada de cerca y recibir tratamiento intensivo de los factores de riesgo CV. Las mediciones de marcadores de inflamación y otros marcadores tempranos de enfermedad vascular (rigidez arterial) podrían señalar los individuos con AR y mayor riesgo CV. Los glucocorticoides deben utilizarse en la mínima dosis efectiva junto con las drogas antirreumáticas que modifican la enfermedad (metotrexato). No obstante, concluye el autor, aún debe investigarse si el tratamiento temprano con aspirina, estatinas, inhibidores de la angiotensina o antagonistas de los receptores de TNF-alfa en pacientes con AR disminuye el riesgo CV.

 Información adicional en <http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07508003.htm>

## 10 - Factores Predictivos de Riesgo para Hemorragia Digestiva Alta con Lesión Miocárdica Simultánea

Wu I, Yu F, Wu D y colaboradores

Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwán (República Nacionalista China)

[*Predictive Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding with Simultaneous Myocardial Injury*]

**Kaohsiung Journal of Medical Sciences** 23(1):8-15, Ene 2007

*La aparición de una hemorragia digestiva puede inducir una lesión miocárdica; esta asociación es más probable en pacientes cirróticos que en ulcerosos que, además, presentan trastornos electrocardiográficos y enzimáticos.*

La hemorragia digestiva alta (HDA) y la isquemia o infarto agudo de miocardio pueden aparecer en forma simultánea debido a que el sangrado masivo compromete la perfusión miocárdica y aumenta la taquicardia refleja que, a su vez, incrementa el consumo de oxígeno del músculo cardíaco. Muchos estudios evaluaron la etiología y las consecuencias de las HDA después del



infarto agudo de miocardio y hallaron que las mayores causas de sangrado son la disminución del flujo circulatorio gastrointestinal y el tratamiento antiplaquetario y anticoagulante prescrito para el infarto. Las lesiones del miocardio después de la HDA con frecuencia pasan inadvertidas debido a la magnitud del cuadro hemorrágico. Los factores de riesgo son varios cuando ambas complicaciones coinciden; por ejemplo, en pacientes cirróticos se reconoce la existencia de insuficiencia cardíaca de alto débito denominada cardiomiopatía cirrótica. La disminución de la respuesta ventricular se manifiesta cuando un paciente con cirrosis es sometido a un esfuerzo fisiológico o inducido por fármacos. Por otra parte, la inestabilidad hemodinámica se detecta en pacientes con cirrosis y várices esofágicas, que podrían potenciar una insuficiencia cardíaca subclínica y lesión del miocardio. Algunos fármacos empleados para tratar várices esofágicas sangrantes, entre ellos la terlipresina y la vasopresina, pueden agravar la isquemia miocárdica debido a su efecto vasoconstrictor sobre las coronarias. Sin embargo, no se reconoce su impacto sobre la lesión miocárdica durante el sangrado.

En general, la troponina I (TnI) se utiliza como marcador específico y pronóstico de la evolución durante el infarto agudo de miocardio. También se ha observado que es un eficiente marcador biológico de lesión miocárdica oculta durante un episodio de HDA.

Este estudio tuvo los siguientes objetivos: 1) evaluar la epidemiología de la aparición simultánea de HDA y lesión miocárdica ventricular (LMV) mediante el empleo de TnI; y 2) determinar los posibles factores de riesgo en pacientes que simultáneamente progresan a una LMV.

### Metodología

La serie analizada se integró con 155 pacientes (101 varones, 54 mujeres, media de edad 57.4 años) con HDA ingresados al departamento de emergencias. Se les realizó electrocardiograma y seguimiento mediante la medición de enzimas cardíacas. Se practicó fibroendoscopia digestiva alta de urgencia durante las primeras 24 horas, excepto en aquellos que se rehusaron a someterse al procedimiento y los que presentaban alguna contraindicación al respecto. Se definió como LMV leve a la presencia de algunos de los siguientes signos: modificaciones electrocardiográficas en el segmento ST, creatinquinasa MB elevada con cifras superiores de 12 U/l o niveles de TnI por encima de 0.2 ng/dl. Se definió como lesión miocárdica moderada a la presencia de cualquiera de 2 de los parámetros de laboratorio mencionados anteriormente. En total, 51 (32.9%) y 12 (7.74%) de los pacientes presentaron lesiones miocárdicas leves o moderadas, respectivamente. La lesión miocárdica fue más frecuente en pacientes con sangrado de várices esofagagástricas (20/25 = 80%) que en aquellos con sangrado de úlceras gastroduodenales (23/112 = 20.5%); en parte, esto podría atribuirse a un nivel basal más alto de TnI en pacientes cirróticos. Después del ajuste por factores significativos de riesgo mediante el análisis univariado, los pacientes con HDA y antecedentes cirróticos y más de 3 factores de riesgo cardíaco integraron un grupo de alto riesgo con propensión a la aparición simultánea de lesiones miocárdicas. Otros elementos incluidos –como edad, género, aspecto (color) del líquido de irrigación en la sonda nasogástrica, antecedentes de tratamiento con antiinflamatorios no esteroides, vasopresina o terlipresina, signos vitales y niveles de creatinina registrados en la sala de emergencias– no fueron factores de pronóstico significativos. Los sujetos que presentaron lesión miocárdica permanecieron más tiempo internados y requirieron transfusiones de más unidades de glóbulos rojos desplasmatisados.

### Discusión

En el presente estudio, la prevalencia de HDA y LMV moderada o leve fue similar a la de trabajos previos. Una de las explicaciones al respecto reside en la variación de parámetros que se empleó para definir lesión miocárdica y que en algunos estudios retrospectivos la prevalencia pudo haber sido subestimada. Las comunicaciones recientes mostraron que la TnI es un marcador más sensible y específico de necrosis miocárdica;

sin embargo, la elevación de esta enzima también se observó en el tromboembolismo pulmonar, los traumatismos graves, el shock séptico y la insuficiencia renal crónica. Es decir, señalan los autores, que las cifras elevadas de TnI no significan necesariamente infarto o isquemia. El nivel de significación de la elevación depende del valor umbral para cada reactivo que se emplea para la dosificación.

El presente estudio demostró que los pacientes cirróticos se encuentran en el grupo de más alto riesgo de padecer infarto agudo de miocardio durante un episodio de sangrado. La vasopresina y la terlipresina, que en general se emplean para tratar las várices esofágicas sangrantes en esta población, pueden generar vasoconstricción coronaria. No sucede lo mismo con la somatostatina.

La mayor prevalencia de lesión miocárdica entre pacientes con várices sangrantes, en comparación con aquellos que presentan hemorragias por úlceras, en parte puede atribuirse a los niveles iniciales más altos de creatinquinasa MB y TnI en casos de cirrosis hepática. La aparición de lesión miocárdica concurrente está asociada con la velocidad de la pérdida de sangre, que es difícil de cuantificar clínicamente. Esta se estima a través de la hipotensión, taquicardia, hipotensión ortostática y urea en plasma elevada. En cambio, el hematocrito y el recuento globular no son indicadores fidedignos de la magnitud y velocidad de la pérdida debido a que toma horas llegar a la compensación completa. Se recomienda la evaluación frecuente y la adecuada infusión de líquidos. Existe discusión sobre cuál es la más baja concentración de hemoglobina tolerable. En el presente estudio, los autores señalaron que los niveles de hematocrito iniciales y mínimos no fueron factores de pronóstico precisos para presumir riesgo de lesión miocárdica. Se considera necesaria la transfusión de sangre antes de realizar fibroendoscopia digestiva alta que, además, aumenta la carga cardíaca.

Sólo 8 de los 154 casos presentaron HDA recurrente, ninguno con antecedentes de haber recibido antiinflamatorios no esteroides. La hemorragia recurrente se produjo con más frecuencia en pacientes con lesión miocárdica moderada que en aquellos con contraindicación de utilizar antiagregantes y anticoagulantes.

### Conclusiones

Las HDA en pacientes con antecedentes de cirrosis y más de 3 factores de riesgo cardíaco mostraron alto riesgo de aparición simultánea de una lesión de miocardio. La evaluación con electrocardiograma y medición de enzimas –entre ellas, la TnI– se recomienda en pacientes de alto riesgo, aun en ausencia de síntomas torácicos.



+ Información adicional en

<http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07510006.htm>



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):

otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.