



Volumen 11, Número 1, Diciembre 2004

Resúmenes SIIC

RELACIONAN EL TEMBLOR POSTURAL CON LOS NIVELES DE POTASIO

Birmingham, Reino Unido

Las concentraciones bajas de potasio disminuyen la concentración intersticial de este ion y producen un nivel mayor de temblor postural. Por lo tanto las drogas u otros factores que interactúen en este nivel pueden potencialmente producir temblor postural.

Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 75(7):1013-1018, Jul 2004

Autores:

Lakie M, Hayes NR, Combes N, Langford N

Institución/es participante/s en la investigación:

Applied Physiology Research Group, School of Sport and Exercise Sciences, University of Birmingham, Birmingham, Reino Unido

Título original:

[Is Postural Tremor Size Controlled by Interstitial Potassium Concentration in Muscle?]

Título en castellano:

¿La Magnitud del Temblor Postural está Controlada por la Concentración del Potasio Intersticial?

Introducción

El temblor fisiológico humano ha sido muy estudiado. En este artículo se examinan los factores que determinan dicho temblor. En primer lugar, se describen los efectos que provoca la isquemia y se mostró que ésta tiene efectos mínimos sobre el grado del temblor y que una disminución de éste se debe a una combinación de actividad muscular postural e isquemia y se sugiere que el temblor en el músculo isquémico se debe a la acumulación de potasio en el líquido extracelular (LEC) del tejido muscular. En segundo lugar, se describen las acciones sobre el músculo de un β -agonista y las acciones que éste produce sobre las concentraciones del LEC. Por último, se examinan brevemente los factores que se sabe alteran las concentraciones extracelulares de potasio y que son afectadas por las concentraciones plasmáticas de dicho elemento.

Definiciones

El temblor postural se define como el temblor fino de las extremidades. Clásicamente se estudia registrando el movimiento inadvertido de un miembro (generalmente la mano) cuando un individuo intenta mantenerse en una postura estática. Cuando el temblor de la mano se registra con un acelerómetro convencional puede apreciarse que el movimiento posee más o menos un componente rítmico, con una frecuencia máxima de entre 7 y 11 Hz. En este artículo no se consideran los temblores patológicos como los producidos en la enfermedad de Parkinson o en las enfermedades del cerebelo.

Material y métodos

Se llevaron a cabo infusiones con β -agonistas en 12 sujetos (8 varones y 4 mujeres) con una edad promedio de 21.4 años (\pm 1.7). El temblor manual se registró con un acelerómetro colocado sobre el lecho ungueal del dedo medio de la mano derecha. También se realizó un electromiograma

(EMG) del conjunto de músculos de los dedos. En experimentos separados, el temblor fue registrado tras la isquemia de las extremidades y después de la infusión de terbutalina, un agonista β_2 , en la vena antecubital izquierda durante 45 minutos a una velocidad de $8 \mu\text{gkg}^{-1}\text{h}^{-1}$. Posteriormente se tomaron muestras de sangre venosa y se analizaron para determinar las concentraciones plasmáticas de K^+ . La isquemia se produjo inflando un manguito colocado en el extremo superior del brazo derecho hasta una presión de 200 mm Hg por un lapso de 2 minutos.

Resultados

Isquemia

Cuando una posición se mantuvo continuamente durante la isquemia, el temblor comenzó a disminuir progresivamente después de inflar el manguito y se redujo significativamente después de dos minutos. Sin embargo, cuando la posición no se mantuvo de manera continua durante la isquemia, sólo hubo una pequeña disminución del temblor cuando dicha posición fue retomada por el brazo luego de dos minutos. Cuando la actividad postural fue nuevamente retomada después de la isquemia en condiciones de reposo, la extensión del temblor mostró una progresiva y lenta declinación mientras se mantuvo la posición. Una disminución significativa del temblor fue aparente cuando se combinó el esfuerzo muscular con la isquemia. Al contrario del registro mecánico, la EMG tuvo pocos cambios. El análisis de las frecuencias muestra que todas las del temblor se reducen significativamente con la isquemia, pero sólo cuando esto se acompañó de actividad postural. La isquemia propiamente dicha provoca una disminución muy pequeña del temblor. **BETA₂-agonistas** El cambio en el grado del temblor se traduce casi exactamente por los cambios del K^+ , el cual cayó de 3.75 mmol/l a 2.95 mmol/l después de 60 minutos. Al final del experimento, 30 minutos después de finalizada la infusión, el temblor siguió en aumento y las concentraciones de potasio, bajas.

Discusión

Experiencias anteriores mostraron que los temblores producidos artificialmente (un pequeño movimiento de la mano producido por una estimulación eléctrica repetitiva de baja intensidad, de aproximadamente 10 Hz) se atenuaban rápidamente con la isquemia. La reducción del temblor no se produce por la isquemia en sí sino por la actividad muscular en presencia de isquemia. Este es el punto clave de un efecto producido por la depleción de un sustrato o la acumulación de un metabolito. Los autores sugieren que esta sustancia puede ser el K^+ , el cual se acumula en el LEC del músculo en actividad. Esto sugiere que estos mecanismos son musculares más que neurales.

Infusión de terbutalina

La terbutalina es un agente β_2 adrenérgico que puede provocar temblores importantes. Se informó que la adrenalina media cambios en las características contráctiles del músculo en modelos animales. Se piensa que los β_2 -agonistas activan los receptores β_2 de membrana provocando cambios en la concentración del AMP_c del citosol de la célula muscular. Sin embargo, no existe evidencia de que esta vía esté involucrada en la alteración de la respuesta contráctil; en este trabajo el efecto sobre el temblor cuantificado fue particularmente muy lento. El temblor puede aparecer cuando estas drogas son utilizadas para el tratamiento de enfermedades respiratorias pero tiempo después de haberse alcanzado el efecto terapéutico. Es más, los efectos de la isoprenalina y su antagonismo por el propranolol sobre dichos sistemas son muchos más lentos que la respuesta de la frecuencia cardíaca. Los autores sugieren que la contractilidad puede alterarse no solamente a través de la adenilciclasa sino a través de la reducción en las concentraciones de K^+ que producen sus bien conocidos efectos sobre la bomba Na^+/K^+ de la membrana. En la célula muscular en actividad existe una salida considerable de K^+ como resultado de la repolarización por los canales rectificadores lentos de K^+ y otros, con la resultante de que la salida de potasio excede el ingreso de sodio. El K^+ en el intersticio se diluye por la acumulación de agua, combinación que puede producir el aumento intersticial del K^+ suficiente para dañar los mecanismos generadores de fuerza en las fibras musculares activas.

Conclusiones

A través del bloqueo parcial de los túbulos T, el aumento del K^+ intersticial puede disminuir la frecuencia de fusión de dichos túbulos. Esto producirá menor fuerza muscular y menor temblor cuando una postura es asumida. Por lo tanto, la propuesta de los autores es que el temblor postural está inversa y causalmente relacionado con la concentración plasmática de K^+ .

Autoevaluación de Lectura

En general, los fármacos β_2 modifican las concentraciones plasmáticas de potasio:

- A. *Aumentándolas.*
- B. *Disminuyéndolas.*
- C. *No alterándolas.*
- D. *Todas son correctas.*

Respuesta Correcta

REGIMENES DE HIDRATACION PARA EVITAR LA NEFROTOXICIDAD POR LOS MEDIOS DE CONTRASTE

Alemania

En personas con función renal normal, la prehidratación intravenosa fue superior a la expansión de volumen durante la administración del medio de contraste para evitar la disminución de la tasa de filtración glomerular inducida por la exposición a éste.

Clinical Nephrology 62(1):1-7, 2004

Autores:

Bader BD, Berger ED, Heede MB y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Internal Medicine III, Section of Nephrology and Hypertension; Department of Radiology, University of Tübingen, Tübingen, Alemania

Título original:

[What Is the Best Hydration Regimen to Prevent Contrast Media-Induced Nephrotoxicity?]

Título en castellano:

¿Cuál es el Mejor Régimen de Hidratación para Evitar la Nefrotoxicidad Producida por los Medios de Contraste?

Introducción

La disminución de la función renal después de la administración de un medio de contraste (MC) constituye una causa frecuente y creciente de internación por insuficiencia renal aguda y de aumento de la mortalidad intrahospitalaria. La nefropatía inducida por MC (NIMC) comprende una respuesta hemodinámica a éste y toxicidad tubular. Hace aproximadamente treinta años se documentó que la deshidratación aumenta el riesgo de insuficiencia renal, especialmente en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal preexistente. Estudios de observación que compararon pacientes hidratados con una población histórica mostraron que la administración de líquidos podía evitar la NIMC. Sin embargo, según los autores, no había ensayos controlados y aleatorizados que investigaran los modos más efectivos para la administración de líquidos. En el presente estudio se compararon dos formas de hidratación utilizadas frecuentemente, la prehidratación intravenosa y la administración de líquidos durante la aplicación del MC; el objetivo fue valorar el régimen más eficaz para evitar la NIMC.

Métodos

En este estudio, de diseño prospectivo, participaron personas con un nivel sérico de creatinina entre 0.6-1.2 mg/dl (53-106 $\mu\text{mol/l}$) y concentraciones séricas estables que recibieron al menos 80 ml de un MC de baja osmolalidad no iónico (yopromida o yohexol) durante la realización de una tomografía computarizada o una angiografía por sustracción digital. Se reunieron datos demográficos y antecedentes patológicos. Los individuos fueron distribuidos al azar para recibir una infusión continua de solución salina intravenosa (2 000 ml/24 horas) 12 horas antes y 12 horas después de la aplicación del MC o una administración única en bolo de 300 ml de solución salina durante el procedimiento. Se permitió a los pacientes que tomaran agua después de la realización de los procedimientos de diagnóstico por imágenes (aproximadamente 1 500-2 000 ml durante 12 horas). Antes de la administración del MC y 48 horas después se midieron los niveles séricos de creatinina, urea, angiotensina II, endotelina, actividad de renina plasmática (PRA [*plasma renin activity*]) y excreción urinaria de sodio. Además, se determinó la tasa de filtración glomerular (TFG) por la depuración del MC con un análisis de fluorescencia de rayos X, al inicio y 48 horas después de la administración del MC. La PRA, los niveles de angiotensina II y endotelina se midieron por radioinmunoensayo en la mañana anterior a la realización del procedimiento diagnóstico y transcurridas 48 horas de la administración del MC. El criterio principal de valoración fue el cambio medio en la TFG 48 horas después de la aplicación del MC, mientras que el criterio secundario fue la incidencia de insuficiencia renal aguda inducida por un MC (definida como la disminución de la TFG en más del 50% del valor basal dentro de las 48 horas de la administración del MC). Las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba exacta de Fischer. Las diferencias entre los grupos en la TFG fueron valoradas por la prueba de la *t* para datos independientes, luego de analizar la distribución gaussiana por la prueba de Kolmogorov-Smirnov; mientras que las diferencias en la PRA, los niveles de angiotensina II, endotelina y la excreción urinaria de sodio fueron analizadas con la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney. Los valores fueron expresados como media \pm desvío estándar (DS). Se calcularon el riesgo relativo (RR), el cociente de posibilidades (*odds ratio* [OR]) con los intervalos de confianza del 95% (IC). La conversión de los valores de creatinina de mg/dl a $\mu\text{mol/l}$ se realizó mediante la multiplicación por 88.4.

Resultados

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 (infusión en bolo) y el grupo 2 (infusión continua) en lo que se refiere a edad, sexo, niveles de creatinina sérica, TFG, equilibrio hídrico 12 horas antes y 12 horas después de la administración del MC, dosis del MC y antecedentes de diabetes mellitus. Participaron 39 personas, 20 en el grupo 1 con una edad de 65 ± 9 años, y 19 en el grupo 2, con una edad de 64 ± 9 años. Antes de la administración del MC, los pacientes del grupo 2 presentaron una menor PRA ($p = 0.524$); 48 horas después del suministro del MC, la PRA se incrementó en mayor medida en el grupo 1 ($p = 0.209$). La excreción urinaria de sodio basal fue menor en el grupo 2 ($p < 0.02$); pero luego de la aplicación del MC, la disminución fue menos pronunciada en este grupo ($p = 0.451$). Los cambios en los niveles de angiotensina II y endotelina no fueron importantes. La TFG media para todos los pacientes fue de 110 ± 31 ml/min/1.73 m². Cuarenta y ocho horas después de la administración del MC, en el grupo de infusión en bolo la TFG media disminuyó desde un valor inicial de 119 ± 27 ml/min/1.73 m² a 85 ± 27 ml/min/1.73 m², mientras que en el grupo de infusión continua pasó de 101 ± 32 ml/min/1.73 m² a 82 ± 27 ml/min/1.73 m² ($p = 0.005$). Los pacientes del grupo 1 presentaron mayor reducción de la TFG (variación de 34.6 ± 25.7 ml/min/1.73 m²) en comparación con los del grupo 2 (variación de 18.3 ± 25 ml/min/1.73 m²; $p < 0.05$). Las personas diabéticas del grupo 1 ($n = 4$) tuvieron mayor disminución de la TFG respecto de las del grupo 2 ($n = 6$). La incidencia de insuficiencia renal aguda inducida por el MC fue menor en el grupo 2 (1 paciente diabético, 5.3%) respecto del grupo 1 (3 pacientes: 1 diabético y 2 no diabéticos, 20%; $p = 0.605$, RR 0.35, IC 0.04-3.09, OR 0.31). Ningún enfermo requirió hemodiálisis.

Discusión y conclusión

El mecanismo por el cual se produce la NIMC no ha sido completamente dilucidado. Hay dos teorías principales: vasoconstricción renal, posiblemente ocasionada por alteraciones en el óxido nítrico o la endotelina; y efectos tóxicos directos del MC, que provocan lesión tubular y generación de radicales libres de oxígeno. La vasoconstricción renal es relativamente común y se debe, en parte, a la liberación de endotelina y adenosina inducida por el MC y a la alta osmolalidad del agente de contraste. La depleción de volumen aumenta la vasoconstricción renal y puede precipitar

la disminución en la función renal. El hallazgo más importante de este estudio refiere que para la prevención de NIMC la administración intravenosa de líquidos antes de la exposición al MC fue superior a la administración de líquidos durante la aplicación del MC. La supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona además del incremento en la excreción de sodio parecen ser los factores decisivos que explican este resultado, lo cual también se demostró en los ensayos en animales. En conclusión, en personas con función renal normal la hidratación intravenosa con un régimen de prehidratación (al menos 2 000 ml 12 horas antes y después de la administración del MC) fue superior a la expansión de volumen durante la aplicación del MC para evitar, en forma efectiva y segura, la disminución de la TFG inducida por la exposición al MC.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo fue la tasa de filtración glomerular (TFG) en personas con función renal normal a las que se les administró un medio de contraste y que recibieron una infusión continua de solución salina 12 horas antes y 12 horas después de la exposición al medio de contraste versus aquellos que recibieron una infusión en bolo única durante el procedimiento?

- A. Menor, no significativa.
- B. Mayor, no significativa.
- C. Menor, significativa.
- D. Mayor, significativa.

Respuesta Correcta

DETERMINACION DE UN RECEPTOR DESENCADENANTE DE CITOQUINAS PARA EL DIAGNOSTICO DE SEPSIS

Nancy, Francia

En los pacientes gravemente enfermos, la determinación de los niveles plasmáticos de un receptor desencadenante de citoquinas proinflamatorias expresado en las células mieloides de tipo 1 soluble, puede ser de ayuda para la rápida identificación de los individuos infectados.

Annals of Internal Medicine 141(1):9-15, Jul 2004

Autores:

Gibot S, Kolopp-Sarda MN, Béné MC y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hôpital Central, Nancy, Francia

Título original:

[Plasma Level of a Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1: Its Diagnostic Accuracy in Patients with Suspected Sepsis]

Título en castellano:

Niveles Plasmáticos de un Receptor Desencadenante Expresado en las Células Mieloides de Tipo 1: su Precisión Diagnóstica en Pacientes con Sospecha de Sepsis

Introducción

La sepsis es causa común de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Los signos clínicos y de laboratorio de inflamación sistémica, que incluyen cambios en la temperatura corporal, taquicardia y leucocitosis, no son lo suficientemente específicos ni sensibles para el diagnóstico de sepsis. Esos signos pueden también ser engañosos debido a que los pacientes gravemente enfermos, frecuentemente presentan síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pero no infección. Por lo tanto, existe una necesidad aún no satisfecha de contar con elementos clínicos y de laboratorio que permitan a los médicos distinguir entre ese síndrome y la sepsis. Entre los marcadores potencialmente útiles para el diagnóstico de sepsis, la procalcitonina ha sido sugerida como la más promisoría. Sin embargo, varias investigaciones cuestionaron la precisión diagnóstica y pronóstica de la procalcitonina en las determinaciones de rutina, al informar resultados variables dependientes de la gravedad de la enfermedad y de la infección en cada paciente estudiado. El receptor desencadenante expresado en las células mieloides de tipo 1 (TREM-1, por sus siglas en inglés) es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y su expresión se encuentra aumentada en las células fagocíticas en presencia de bacterias u hongos. La detección de la forma soluble del TREM-1 en muestras de líquido de lavado broncoalveolar provenientes de pacientes ventilados demostró ser un buen indicador de neumonía infecciosa.

Material y métodos

Se incluyeron prospectivamente en el estudio todos los pacientes consecutivos hospitalizados recientemente en la unidad de cuidados intensivos de un hospital universitario en Francia entre julio y septiembre de 2003, si presentaban sospecha clínica de infección y cumplían por lo menos con dos de los criterios para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La sospecha clínica de infección se definió por la declaración explícita del médico tratante que indicaba sospecha de infección en curso. En todos los pacientes incluidos se efectuaron los pasos diagnósticos para identificar o descartar infección, y se prescribió terapia antimicrobiana. En el momento de la admisión en la unidad de cuidados intensivos se registraron los siguientes tópicos para cada paciente: edad, sexo, gravedad de la enfermedad subyacente estratificada de acuerdo con los criterios de McCabe y Jackson; las escalas *Simplified Acute Physiology Score II*; *Sepsis-related Organ Failure Assessment score* (con puntajes para cada sistema orgánico); motivo de admisión en la unidad de cuidados intensivos, diagnóstico principal, signos vitales, variables respiratorias, y resultados de los exámenes de laboratorio de rutina y de los cultivos microbiológicos. La supervivencia o el fallecimiento en la unidad de cuidados intensivos se valoraron durante un período de seguimiento de 28 días. Dentro de las 12 horas posteriores a la admisión y a la inclusión en el estudio, se extrajeron 5 ml de sangre entera heparinizada por vía arterial para determinación de procalcitonina y niveles del TREM-1 soluble. Los resultados descriptivos de las variables continuas se expresaron como media \pm DE. Los niveles plasmáticos de procalcitonina y de TREM-1 soluble, como mediana e intervalo. Un valor de p de 2 colas menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados Entre julio y septiembre de 2003 fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos 98 pacientes con sospecha clínica de infección. Entre ellos, 22 no fueron incluidos en el estudio debido a fallecimiento, inmunosupresión, edad mayor de 80 años, falta de consentimiento o violación del protocolo. Se diagnosticó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en 29 pacientes (38%), sepsis en 22 (29%) y *shock* séptico en 25 (33%). Las características clínicas no difirieron significativamente en el momento de la inclusión entre los pacientes con sepsis y sin ella. Las infecciones fueron confirmadas microbiológicamente en 40 de los 47 individuos infectados (85%). Las principales fuentes de infección fueron el tracto respiratorio (55%) y la cavidad abdominal (22%). Los valores plasmáticos basales de proteína C-reactiva, de procalcitonina y de TREM-1 soluble fueron más elevados entre los pacientes con sepsis que entre los individuos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica solo. Los niveles plasmáticos de TREM-1 soluble parecieron ser de más utilidad para diferenciar los pacientes con sepsis de aquellos no infecciosos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Con un valor de corte de 60 ng/ml, el TREM-1 soluble alcanzó una sensibilidad de 96%, especificidad de 89%, índice de probabilidad positiva de 8.6 e índice de probabilidad negativa de 0.04, para diferenciar los individuos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de aquellos con sepsis o con *shock* séptico. No se encontró correlación entre los niveles de TREM-1 soluble y los de proteína C-reactiva o de procalcitonina, especies microbianas o cualquier otra característica clínica o biológica. Se evaluó además la

relación entre los valores plasmáticos de TREM-1 soluble y el pronóstico, los valores de corte se determinaron mediante examen de las curvas de eficacia diagnóstica. La variable más discriminatoria para predecir la mortalidad entre los pacientes infectados en el momento de la admisión fue un valor plasmático de TREM-1 soluble por debajo de 150 ng/ml ($p = 0.03$).

Discusión

Los datos encontrados sugieren claramente que la determinación de la forma soluble de TREM-1 en las muestras de plasma de pacientes gravemente enfermos recientemente hospitalizados puede resultar un nuevo abordaje de valor para diagnosticar con precisión los procesos infecciosos. La identificación temprana de la infección tiene un efecto importante sobre el curso clínico, el manejo y la evolución de los pacientes graves. Los médicos de terapia intensiva cuentan con una variedad de indicadores que los ayudan a discriminar los procesos infecciosos de los no infecciosos, en los pacientes admitidos recientemente. En algunos casos, el diagnóstico de sepsis resulta claro luego de efectuarse la historia clínica y el examen físico. En otras circunstancias, cuando lesiones no infecciosas como traumatismos, hemorragias, quemaduras y pancreatitis, provocan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el diagnóstico de sepsis resulta todo un desafío. Al igual que los receptores de la superficie celular, el TREM-1 tiene un escaso dominio intracelular. Cuando se une con su ligando todavía no identificado, se asocia con una molécula de transducción de señal llamada DAP12 (proteína 12 de activación de ADN) y desencadena la secreción de citoquinas proinflamatorias, amplificando la respuesta del huésped a los estímulos bacterianos. Los estudios previos indican que este receptor se encuentra involucrado específicamente sólo en casos de agresión infecciosa. Los autores comentan que el presente estudio tiene importantes aplicaciones potenciales para los médicos. Como nueva prueba para diagnosticar sepsis en el momento de la admisión en la unidad de cuidados intensivos, la determinación en plasma del TREM-1 soluble ofrece mayor grado de certeza que otras pruebas o marcadores actualmente disponibles. Si bien no es perfecto, puede ayudar a los médicos en su decisión clínica al proporcionar un nuevo abordaje por etapas para el manejo complejo de los pacientes gravemente enfermos. Descartar un proceso infeccioso es importante porque puede llevar a la interrupción de la prescripción de antibióticos innecesarios, y dirigir a los médicos hacia el diagnóstico correcto y el tratamiento adecuado. Los autores concluyen que los resultados del presente ensayo demuestran que la rápida determinación de los niveles plasmáticos del TREM-1 soluble, pueden mejorar la capacidad del médico para diferenciar a los pacientes con sepsis de aquellos con inflamación sistémica de origen no infeccioso. Esto debería ser especialmente de utilidad para los individuos en quienes el diagnóstico no es claro clínicamente. La técnica para la determinación por inmunoblot del TREM-1 soluble es rápida, segura, de bajo costo y puede ser aplicada a grandes series de muestras o a especímenes individuales. El empleo de esa prueba para determinar los valores plasmáticos del TREM-1, agregan, debería conducir un diagnóstico más preciso de sepsis entre los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos con sospecha clínica de infección.

Autoevaluación de Lectura

El factor desencadenante que se expresa en las células mieloides de tipo 1 (TREM-1) es una:

- A. Alfaglobulina.**
- B. Betaglobulina.**
- C. Gammaglobulina.**
- D. Proteína transportadora.**

Respuesta Correcta

ENDOTELIO Y ARTERIOSCLEROSIS

Montreal, Canadá.

El endotelio es un regulador esencial del tono vascular en salud y enfermedad mediante la producción de múltiples sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras que deben permanecer en un perfecto equilibrio.

Circulation 109(3):27-32, Jun 2004

Autores:

Davignon J y Ganz P

Institución/es participante/s en la investigación:

Hyperlipidemia and Atherosclerosis Research Group, Clinical Research Institute of Montreal, Montreal, Canadá

Título original:

[Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis]

Título en castellano:

Papel de la Disfunción del Endotelio en la Aterosclerosis

El endotelio es un regulador principal de la homeostasis vascular: mantiene el equilibrio entre la vasoconstricción y la vasodilatación, entre la inhibición y la estimulación de la proliferación y migración de las células de músculo liso y entre la trombogénesis y fibrinólisis. Cuando este equilibrio falla hay disfunción del endotelio (DE) y la pared del vaso se daña. La DE se considera un marcador precoz de aterosclerosis ya que es anterior a los hallazgos observables por angiografía o ecografía.

Funciones reguladoras del endotelio

El endotelio normal regula el tono y la estructura vascular normal; ejerce propiedades anticoagulantes, antiplaquetarias y fibrinolíticas. El tono vascular se mantiene mediante la liberación de numerosas sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Entre las primeras, el óxido nítrico (ON) es un representante fundamental; la prostaciclina y bradiquinina son otros ejemplos. La prostaciclina actúa sinérgicamente con el ON para inhibir la agregación de plaquetas. La bradiquinina estimula la liberación de ON, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio y la producción de activador tisular del plasminógeno (t-PA), por lo que podría tener un papel importante en la fibrinólisis. El endotelio también produce sustancias vasoconstrictoras, endotelina y angiotensina II. Esta última también es prooxidante y estimula la producción de endotelina. Ambas promueven la proliferación de las células de músculo liso, características de la placa de ateroma. En el contexto de la DE hay un claro desequilibrio entre la vasoconstricción y vasodilatación y se inician varios mecanismos que promueven o exacerban el proceso aterosclerótico. La menor producción de ON y la alteración de la vasodilatación podrían ser los primeros signos del proceso patológico.

Oxido nítrico

El hallazgo característico de la DE es la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, mediada por ON. El ON es producido por las células endoteliales a partir del precursor L-arginina por la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe), en invaginaciones de la membrana celular. Los inhibidores farmacológicos de la ONSe incluyen a los análogos de la L-arginina (L-N-monometil arginina (L-NMMA) y L-nitroarginina metiléster (L-NAME). El ON interviene en la vasodilatación dependiente del endotelio al contrarrestar los efectos de la angiotensina II y endotelina. También inhibe la adherencia y agregación de plaquetas, la adhesión e infiltración de leucocitos y la proliferación de células de músculo liso vascular. El ON evita la modificación oxidativa del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), fenómeno que se considera de importancia crucial en el proceso aterogénico. De hecho, el contenido de LDL oxidadas en plasma y en macrófagos se correlaciona con la gravedad de los síndromes coronarios agudos. Por su parte la

producción alterada de ON o su menor actividad se acompañan de acciones que promueven aterosclerosis: vasoconstricción, agregación de plaquetas, proliferación de células de músculo liso, migración de glóbulos blancos y estrés oxidativo. El LDLc oxidado inhibe la producción de ON al inactivar a la ONSe. El estrés oxidativo también interfiere con la producción y actividad del ON por una serie de mecanismos independientes de LDL; por ejemplo el anión superóxido rápidamente inactiva al ON y destruye a la tetrahidrobiopterina, un cofactor requerido en la síntesis de ON.

Valoración clínica de la función endotelial

Puede valorarse mediante el uso de acetilcolina que induce dilatación dependiente del endotelio y vasoconstricción mediada por músculo liso. En arterias coronarias sanas, el primer fenómeno es el que predomina. En cambio, en presencia de DE, predomina la vasoconstricción. La angiografía cuantitativa antes y después de la infusión de acetilcolina; el Doppler intracoronario y la pletismografía con oclusión venosa son métodos empleados para valorar las respuestas vasomotoras. Otro estudio no invasivo emplea ultrasonido de alta resolución para medir el diámetro en arteria braquial en respuesta a la hiperemia reactiva que induce un incremento del flujo sanguíneo con estimulación de la liberación de ON y dilatación mediada por el flujo que puede cuantificarse como un índice de función vasomotora. La naturaleza sistémica de la aterosclerosis se refleja por la estrecha correlación entre la DE y la disfunción endotelial coronaria. Dichos hallazgos también sugieren que la valoración no invasiva de arterias periféricas puede ser de ayuda para determinar los efectos de factores de riesgo sobre la función endotelial y evaluar la influencia de la terapia. Por último, la función del endotelio se correlaciona inversamente con el nivel de la proteína C-reactiva.

DE y aterosclerosis

Los estudios con acetilcolina brindaron las primeras pruebas en humanos de alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio en presencia de aterosclerosis. Estas investigaciones mostraron constricción paradójica en arterias de pacientes con enfermedad coronaria leve y avanzada, lo cual sugiere que la patología coronaria está presente desde las primeras etapas del proceso de la aterosclerosis. Más aun, en estudios con acetilcolina o de medición de dilatación mediada por el flujo, se detectó DE en vasos de conducción y de la microvasculatura en sujetos con factores de riesgo pero sin indicios ecográficos o angiográficos de enfermedad coronaria estructural. Nuevamente, las observaciones confirman que la DE está presente en el estadio preclínico de la aterosclerosis. La DE en la microvasculatura también se asoció con isquemia de miocardio inducida por el ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria hemodinámicamente significativa de arterias epicárdicas. El fenómeno sugiere que la DE de la microcirculación puede contribuir con la isquemia cuando la demanda de oxígeno del miocardio aumenta.

Los factores de riesgo coronario predicen DE

La conexión entre la DE y los factores de riesgo coronario han suscitado gran interés. Varios estudios mostraron una correlación entre la DE y la presencia de factores de riesgo en personas sin manifestaciones clínicas compatibles con enfermedad coronaria. Muchos de los elementos que predisponen a una persona a presentar aterosclerosis, tales como hipercolesterolemia, hipertensión, tabaquismo, diabetes y antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, también se asocian con DE. El puntaje de factores de riesgo (el número total de factores de riesgo en un paciente determinado) es un fuerte factor predictivo independiente de la DE tal como lo demuestra la dilatación mediada por el flujo y la prueba de acetilcolina. Las lipoproteínas remanentes (otro posible factor de riesgo) también se asocian con alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. La lipoproteína(a), un elemento independiente de riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y aterosclerosis periférica, en cambio, no parece estar relacionada con alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, aunque se observó que la producción y liberación de ON estaba aumentada en pacientes con elevación de los niveles de lipoproteína(a), fenómeno que sugeriría un mecanismo compensatorio.

La DE predice evolución clínica

Un estudio en pacientes con enfermedad coronaria leve no obstructiva encontró que la DE coronaria grave aumentaba significativamente el riesgo de eventos coronarios en el transcurso de un promedio 28 meses de observación. En cambio, enfermos con DE leve o normal no experimentaron eventos cardíacos. Estos hallazgos y otros de estudios similares avalan la idea de que la función endotelial de vasos coronarios podría ser un marcador pronóstico útil. Se ha visto

que la disfunción vasodilatadora en lecho coronario predice independientemente la progresión a aterosclerosis y el riesgo de eventos coronarios al cabo de 7.7 años de seguimiento en promedio, aun después del ajuste según otros factores convencionales de riesgo. En una investigación que evaluó mediante pletismografía el flujo del antebrazo en respuesta a acetilcolina (dependiente del endotelio) y nitroprusiato de sodio (independiente del endotelio), los pacientes que presentaron eventos cardíacos al cabo de 4.5 años de observación aproximadamente tuvieron respuestas vasodilatadoras alteradas. En otra investigación, los enfermos con alteración de la dilatación mediada por el flujo, según ultrasonografía de alta resolución, debieron ser sometidos con mayor frecuencia a revascularización percutánea y quirúrgica.

Corrección de la DE

Varias estrategias pueden ser de ayuda para revertir la DE. Incluyen la terapia hipolipemiente con estatinas, colestiramina; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; antioxidantes; hipoglucemiantes; dieta y ejercicio. La eficacia de la L-arginina de la dieta sobre la DE no ha sido establecida en el hombre. *Efecto beneficioso de las estatinas* Ya desde 1994 se sabe que las estatinas mejoran la dilatación dependiente del endotelio en pacientes con hipercolesterolemia. En un estudio, el tratamiento con pravastatina en dosis de 10 a 20 mg diarios mejoró la función endotelial coronaria en sujetos con hipercolesterolemia. Lo mismo se observó en otra investigación en pacientes asignados a lovastatina en dosis de 40 mg dos veces por día. Sin embargo, la mejoría se constató muy rápidamente. Por ejemplo, en mujeres posmenopáusicas con aumento del colesterol en sangre, tratadas con atorvastatina durante 8 semanas, se comprobó un incremento de la dilatación mediada por el flujo en arteria braquial sólo dos semanas después del inicio de la terapia, con incrementos posteriores a las 4 y 8 semanas. En enfermos hipercolesterolémicos, 12 semanas de tratamiento con fluvastatina en dosis de 40 a 80 mg por día se acompañaron de aumento sustancial de la perfusión de miocardio en segmentos isquémicos. Otras investigaciones mostraron resultados similares y, en conjunto, las modificaciones en la dilatación mediada por el flujo no se correlacionaron con el descenso en el colesterol total ni LDLc. Este fenómeno sugiere que los beneficios vasculares de las estatinas no son atribuibles, en parte, a las propiedades hipolipidémicas. *Posibles mecanismos participantes* La mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio se logró con colestiramina y con aféresis de partículas de baja densidad (LDL), lo cual sugiere que la reducción del LDLc es un mecanismo importante. Sin embargo, los beneficios clínicos que se han observado con estatinas en amplios estudios controlados parecen exceder las meras ventajas esperables a partir de la reducción del colesterol: es posible que otros efectos no lipídicos –sobre la DE– también participen. Se han propuesto una serie de mecanismos para explicar estas observaciones. Uno de ellos podría ser la acción de las estatinas sobre la producción de ON mediante la mayor disponibilidad de ONSe. En un estudio, la mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio luego del tratamiento con estatinas se bloqueó con la administración de L-NMMA, un inhibidor de la enzima. El hallazgo indica que la mayor disponibilidad de ON era el mecanismo responsable de la mejoría de la función endotelial. Los niveles elevados de LDL nativas disminuyen la biodisponibilidad del ON derivado del endotelio y también la expresión de ONSe. Un estudio reciente con células endoteliales de vena umbilical humana mostró que la simvastatina evita la regulación por disminución (*down-regulation*) de ONSe por parte de partículas LDL nativas. Las LDL elevadas reducen la producción de ON en parte al aumentar la interacción entre caveolina-1 y ONSe. La atorvastatina reduce la expresión de caveolina-1 en células endoteliales y aumenta la producción de ON. La reducción de la expresión de caveolina-1 inducida por estatinas es independiente del nivel extracelular de LDLc. La activación de la vía de la Rho/Rho quinasa reduce la estabilidad del ARN mensajero de ONSe. Las estatinas inhiben la actividad de la señalización Rho/Rho al bloquear la generación de geranilgeranil pirofosfato, un efecto independiente del colesterol. La terapia con estatinas también reduce los niveles circulantes de P-selectina y de la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 en sujetos con hipercolesterolemia. La reducción en dichas moléculas de adhesión se asocia con un incremento en los niveles de ON; estos hallazgos sugieren que las estatinas pueden reducir la adhesión de leucocitos y plaquetas y mejorar la función del endotelio. La serina/treonina proteinquinasa Akt (proteinquinasa B) interviene en la activación de la ONSe con lo cual aumenta la producción de ON. Las estatinas activan la Akt en células endoteliales con lo cual se incrementa la fosforilación del sustrato endógeno de Akt y se produce un aumento del ON. El estrés oxidativo contribuye con la DE y la aparición de aterosclerosis. Algunos estudios han sugerido el uso de antioxidantes para revertir este fenómeno. Por ejemplo, en uno de ellos, el uso de probucol más lovastatina mejoró la respuesta vasomotora dependiente del endotelio. En otra investigación, el probucol evitó la

reestenosis coronaria mientras que las vitaminas antioxidantes no ejercieron efecto beneficioso alguno.

Conclusiones

El endotelio y el ON son reguladores esenciales del tono vascular en salud y enfermedad. La menor disponibilidad de ON se asocia con el inicio, progresión y complicaciones asociadas con la aterosclerosis y no sorprende que la deficiencia de ON en arterias coronarias o periféricas sea un factor predictivo de futuros eventos cardiovasculares. La mejor comprensión de los mecanismos básicos involucrados seguramente permitirá el desarrollo de nuevos fármacos y, en particular, las investigaciones tendientes a dilucidar los mecanismos no lipídicos de las estatinas representan un terreno de especial interés en este contexto, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la principal sustancia vasodilatadora derivada del endotelio?

- A. Óxido nítrico.**
- B. Prostaciclina.**
- C. Bradiquinina.**
- D. Endotelina**

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Clínica Médica , integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada