

Colección

Trabajos Distinguidos

Cardiología

Serie

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 17, Número 2, agosto 2009

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

Artículos distinguidos

- A - Cambios Cardiovasculares en la Cirrosis. El Impacto de las Complicaciones y los Tratamientos
Massimo Pozzi, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - El Sueño y la Enfermedad Cardiovascular: Una Perspectiva
Malhotra A, Loscalzo J
Progress in Cardiovascular Diseases
51(4):279-284, Ene 2009.....8
- 2 - Valor Pronóstico de la Turbulencia de la Frecuencia Cardíaca y su Relación con la Inflamación en los Pacientes con Angina de Pecho Inestable
Lanza G, Squeglia G, Cianflone D y col.
American Journal of Cardiology
103(Issue 8):1066-1072, Abr 2009.....9
- 3 - Utilidad del Valor Máximo de Consumo de Oxígeno durante el Ejercicio y del Heart Failure Survival Score para Predecir la Supervivencia de los Pacientes Mayores de 65 Años con Insuficiencia Cardíaca
Parikh M, Lund L, Goda A, Mancini D
American Journal of Cardiology
103(7):998-1002, Abr 2009.....11
- 4 - Miocarditis
Cooper L
New England Journal of Medicine
360(16):1526-1538, Abr 2009.....12
- 5 - La Endotelina y la Circulación Sistémica
Rubin L
Journal of the American College of Cardiology
53(15):1318-1319, Abr 2009.....14
- 6 - LDL Oxidada, Lipoproteína(a) y Otros Factores de Riesgo Emergentes en el Infarto Agudo de Miocardio (Estudio FORTIAM)
Gómez M, Valle V, Marrugat J y col.
Revista Española de Cardiología
62(4):373-382, Abr 2009.....15
- 7 - Las Apolipoproteínas y el Pronóstico a Largo Plazo en los Pacientes con Enfermedad Coronaria
Benderly M, Boyko V, Goldbourt U
American Heart Journal
157(1):103-110, Ene 2009.....16
- 8 - Eficacia y Seguridad de la Enoxaparina en Comparación con la Heparina No Fracionada para la Prevención del Tromboembolismo Venoso...
Sherman D, Albers G, Pineo G y col.
Lancet 369(9570):1347-1355, Abr 2007.....18

Novedades seleccionadas

- 9 - Evaluación Funcional no Invasiva en Pacientes con Enfermedad Renovascular
Aparicio L, Boggio G, Waisman G, Romero J
Journal of the American Society of Hypertension
3(1):42-51, Ene 2009.....20
- 10 - El Taponamiento Cardíaco es una Complicación Frecuente en la Disección Aórtica Aguda Tipo A
Gilon D, Mehta R, Isselbacher E y col.
American Journal of Cardiology
103(7):1029-1031, Abr 2009.....22
- 11 - La Resistencia a la Insulina Sería un Factor Etiológico Predominante en la Insuficiencia Cardíaca entre Hispanos
Vivo R, Krim S, Cevik C, Witteles R
Journal of the American College of Cardiology
53(14):1167-1175, Abr 2009.....23
- 12 - Relación entre la Presencia de Calcificaciones a Nivel Cardíaco y de Aorta Ascendente y la Aterosclerosis Coronaria
Nucifora G, Schuijff J, Bax J y col.
American Journal of Cardiology
103(8):1045-1050, Abr 2009.....23
- 13 - Repercusiones de los Trastornos del Sueño sobre la Salud de la Población
Al Lawati N, Patel S, Ayas N
Progress in Cardiovascular Diseases
51(4):285-293, Ene 2009.....25

Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Cardiología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

| Especialidades | Artículos, números |
|------------------------------|--------------------|
| Atención Primaria | 3, 4, 7, 13 |
| Bioquímica | 2, 4, 6, 7 |
| Cirugía | 3, 10 |
| Cuidados Intensivos | A, 2-4, 6-8 |
| Diabetología | 11 |
| Diagnóstico por Imágenes | 4, 9, 10, 12 |
| Diagnóstico por Laboratorio | 2, 4, 6, 7 |
| Educación Médica | 1, 8, 13 |
| Emergentología | 10 |
| Endocrinología y Metabolismo | 1, 7, 13 |
| Epidemiología | 1, 3, 6, 7, 11, 13 |
| Farmacología | 4, 5, 8 |
| Gastroenterología | A |
| Geriatría | 2, 6, 8 |
| Hematología | 8 |
| Infectología | 4 |
| Inmunología | 4 |
| Medicina Familiar | 1, 7, 12, 13 |
| Medicina Interna | A, 1-13 |
| Nefrología y Medio Interno | 9 |
| Neumonología | 5 |
| Neurología | 13 |
| Salud Mental | 1, 13 |
| Salud Pública | 1, 8, 13 |





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloo, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco, J. G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, Leon Jaimovich, Silvia Jovitis †, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siic.info

SIIC Brasil: Oficina Central,
Director: Dr. Nelson Bressan
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP
Oficina Científica San Pablo, Directora: Dra. Vera Koch
Rua das Mangabeiras 91/81, CEP 01233-010

SIIC Chile: Oficinas Científicas Santiago,
Directora: Dra. Perla David Galvéz
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre Mariano
N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)

Director: Marcos Gastón Duffau Toro
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Ñuñoa (777-0236)

SIIC Cuba: Oficina Científica La Habana,
Directora: Dra. Maritza Puppo
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

SIIC EE.UU.: Oficina Científica Washington DC,
Director: Dr. Itzhak Brook
4431 Albemarle st NW, 20016

SIIC España: Oficina Científica Barcelona,
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró
Pl. Margall 19, 08024

SIIC Francia: Oficina Científica París,
Director: Dr. Juan Carlos Chachques
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite.
Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos
que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus
firmantes o de los autores que han redactado los artículos
originales. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y
Temas Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la Sociedad
Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC).


Información adicional en
www.siic.salud.com


Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

Dirección Científica
Marcelo Trivi

Comité de Expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel Jorge Albertal, Ricardo Anania, Moisés Aptekar, Juan Aranda Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Siguemito Arie, Enrique Asín Cardiel, Fause Attie, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Antonio Bayés de Luna, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, María Castillo Staab, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Ignacio Chávez Rivera, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Philippe Coumel, Julio d'Oliveira, Alberto Demartini, Horacio Di Nunzio, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Roberto Estévez, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis Foll, Luis de la Fuente, Juan Gagliardi, Enrique Garcilazo, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Florencio Garófaio, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guermonprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jadraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn, María Olivari, Raúl Oliveri, Fernando Otero, Gastao Pereira da Cunha, Albino Perosio, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel, Pileggi, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Rubén Posse, Manuel Quero Jiménez, Gregorio Róbagó Pardo, Daniel Rigou, Rubem Rodrigues, Alberto Rodríguez Coronel, Heber Rodríguez Silva, Edson Saad, Gustavo Sánchez Torres, Edgardo Schapachnik, Ketty Schwartz, Elsa Segura, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Abraham Sonis, Luis Suárez, Miguel Torner Soler, Bernardo Tovar Gómez, Jorge Trong, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Villacis, Ernesto Weinschelbaum.

Fuentes Científicas (Cardiología y afines)

| | | |
|--|---|---|
| ACC Current Journal Review | Canadian Medical Association Journal (CMAJ) | Journal of Invasive Cardiology |
| Acta Cardiológica Sinica | Cardiology in Review | Journal of Nuclear Cardiology |
| Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC) | Cardiovascular Drug Reviews | Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery |
| American Heart Association (AHA) | Chest | Journal of Vascular Surgery |
| American Heart Journal | Circulation | Journal of the American College of Cardiology (JACC) |
| American Journal of Cardiology | Circulation Research | Journal of the American Medical Association (JAMA) |
| American Journal of Hypertension | Clinical Cardiology | Journal of the American Society of Echocardiography |
| American Journal of Medicine | Clinical Drug Investigation | Journal of the Hong Kong College of Cardiology |
| American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine | Coronary Artery Disease | Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM) |
| American Journal of the Medical Sciences | Critical Care Medicine | Lipids |
| American Society of Nuclear Cardiology Newsletter | Current Journal Review | Mayo Clinical Proceedings Medicina (Buenos Aires) |
| Annals of Internal Medicine | Current Opinion in Cardiology | Medicina Clínica |
| Annals of Pharmacotherapy | Diabetes Research and Clinical Practice | Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology |
| Annals of Surgery | Drugs | New England Journal of Medicine (NEJM) |
| Annals of Thoracic Surgery | European Heart Journal | Polish Heart Journal |
| Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux | European Journal of Cardio-Thoracic Surgery | Postgraduate Medical Journal |
| Archives of Internal Medicine | European Journal of Heart Failure | Progress in Cardiovascular Diseases |
| Archives of Medical Research | European Journal of Vascular and Endovascular Surgery | QJM: An International Journal of Medicine |
| Archivos de Cardiología de México | Gaceta Médica de México | Revista Argentina de Cardiología |
| Arquivos Brasileiros de Cardiologia | Heart | Revista Chilena de Cardiología |
| Arquivos Brasileiros de Endocrinología e Metabologia | Heart and Lung | Revista de la Federación Argentina de Cardiología |
| Arterioesclerosis, Thrombosis and Vascular Biology | Hypertension | Revista Española de Cardiología |
| Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology | Hypertension Research | Salud(i)Ciencia |
| Atherosclerosis | Indian Heart Journal | Stroke |
| Atherosclerosis Supplements | Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery | The Lancet |
| BMC Cardiovascular Disorders | International Journal of Cardiology | Thorax |
| British Heart Journal | International Journal of Clinical Practice | Thrombosis Journal |
| British Journal of Clinical Pharmacology | Italian Heart Journal | Thrombosis Research |
| British Journal of Hospital Medicine | Japanese Heart Journal | Tohoku Journal of Experimental Medicine |
| British Medical Journal (BMJ) | Jornal Vascular Brasileiro | Trabajos Distinguidos Cirugía |
| Canadian Journal of Cardiology | Journal of Cardiac Surgery | Trabajos Distinguidos Clínica Médica |
| Canadian Journal of Physiology and Pharmacology | Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance | Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo |
| | Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics | Trabajos Distinguidos Pediatría |
| | Journal of Clinical Hypertension | |
| | Journal of Clinical Investigation | |
| | Journal of Endovascular Therapy | |
| | Journal of Human Hypertension | |
| | Journal of Hypertension | |
| | Journal of Internal Medicine | |

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Cambios Cardiovasculares en la Cirrosis. El Impacto de las Complicaciones y los Tratamientos



Massimo Pozzi, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Head Hepatology Center. Gastroenterology. Azienda Ospedaliera San Gerardo, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Italia

Otro trabajo de su autoría: Pozzi M, Ratti L, Guidi C, Milanese M, Mancina G. Potential therapeutic targets in cirrhotic cardiomyopathy, Cardiovascular and Haematological Disorders-Drug Targets 7:21-26, 2007



+ Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

Cirrhotic cardiomyopathy has recently gained the dignity of a new clinical entity. The knowledge of subtle cardiostructural changes that can be detected even in the early stages of preascitic cirrhosis have contributed to a better understanding of the cardiovascular derangement observed as disease severity progresses. Diastolic dysfunction is frequently detected in this setting and heart structural changes are being characterized. Decompensated cirrhosis is characterized by decreased arterial blood pressure and peripheral vascular resistances, increased cardiac output and heart rate in the setting of hyperdynamic circulation favoured by total blood volume expansion, circulatory overload and overactivity of the endogenous vasoactive systems. Peripheral vasodilation prevents over heart failure. Reduced heart responses to stressful conditions such as changes in cardiac loading conditions in presence of further deterioration of liver function, such as refractory ascites, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis and bleeding esophageal varices, have been recently identified. Facing the availability of therapeutic interventions (paracentesis, transjugular intrahepatic porto-systemic shunt -TIPS, peritoneovenous shunt, liver transplantation) currently employed to manage the life-threatening complications of the most advanced phases of cirrhosis, the knowledge of their impact on cardiovascular function is of paramount relevance. Therapeutic interventions targeted to prevent and manage cardiovascular deterioration are in progress.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/09306024i.htm

Antecedentes

En las últimas décadas se ha descrito la disfunción cardiovascular en pacientes con cirrosis; Kowalski y Abelmann¹ informaron que la cirrosis alcohólica avanzada está caracterizada por un patrón circulatorio hiperdinámico, es decir gasto cardíaco, volumen sistólico y frecuencia cardíaca altos con presión sistólica baja, como sugiere la reducción de la resistencia vascular periférica. Más recientemente, muchos

Resumen

En tiempos recientes, la miocardiopatía cirrótica ha pasado a ser considerada una nueva entidad clínica. El reconocimiento de cambios leves en la estructura cardíaca que pueden ser detectados incluso en las etapas iniciales de la cirrosis preascítica ha contribuido a una mejor comprensión de los trastornos cardiovasculares que se observan a medida que progresa la enfermedad. Se han categorizado cambios cardíacos estructurales y se diagnóstica, con frecuencia, la disfunción diastólica. La cirrosis descompensada se caracteriza por una disminución de la presión sanguínea y de la resistencia vascular periférica, y un aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca, los cuales se producen en un escenario de circulación hiperdinámica favorecida por la expansión del volumen total sanguíneo, la sobrecarga circulatoria y la hiperactividad de los sistemas endógenos vasoactivos. La vasodilatación periférica evita la insuficiencia cardíaca. Recientemente se ha reconocido la existencia de una menor respuesta cardíaca en situaciones de estrés como son los cambios en las condiciones de la carga cardíaca en presencia de un mayor deterioro de la función hepática, tales como la ascitis refractaria, el síndrome hepatorenal, la peritonitis bacteriana espontánea y la hemorragia de várices esofágicas. Ante la disponibilidad de intervenciones terapéuticas (paracentesis, comunicación portosistémica intrahepática transyugular, comunicación venosa peritoneal, trasplante hepático) utilizadas actualmente para manejar las complicaciones potencialmente mortales en las formas más avanzadas de cirrosis, el conocimiento del impacto que tienen en la función cardiovascular es de suma importancia. Se encuentran en progreso las intervenciones terapéuticas dirigidas a prevenir y manejar el deterioro cardiovascular.

investigadores demostraron que los trastornos cardíacos tanto hemodinámicos como funcionales de los pacientes con cirrosis son independientes de la etiología de la enfermedad hepática, lo que llevó a pensar que es la cirrosis *per se*, independiente del alcohol, la que puede estar asociada a este síndrome.

A pesar de los avances recientes, no están totalmente dilucidados los mecanismos involucrados en la circulación hiperdinámica de la cirrosis. El comienzo del síndrome hiperdinámico ha sido atribuido a la vasodilatación arteriolar esplácnica y sistémica, la que produce un incremento en el gasto cardíaco y un aumento de la frecuencia cardíaca como respuesta homeostática.² Es de hacer notar que el gasto

Participaron en la investigación: Daniela Prata Pizzala, Laura Ratti, Maria Milanese, Alberto Doretto, Guido Grassi, Giuseppe Mancina, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Italia.

cardíaco está primariamente determinado por la interacción y el equilibrio entre el retorno venoso, la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio. Estos mecanismos fisiológicos están, en cierta medida, alterados en la cirrosis: la hiperactividad simpática aumenta la frecuencia cardíaca, estimula la contractilidad y coopera en la expansión del volumen sanguíneo.³ El progreso de la insuficiencia hepática, la hipertensión portal y el grado de circulación hiperdinámica parecen estar estrechamente vinculados.⁴

Los cambios cardiovasculares tempranos en la cirrosis

Se ha demostrado que el gasto cardíaco ya se encuentra aumentado antes de que se produzca la reducción de la resistencia vascular periférica: en la cirrosis preascítica con hipertensión portal existen hallazgos de un incremento de la precarga cardíaca debido a una expansión del volumen sanguíneo.⁵

Se han investigado varias sustancias vasoactivas circulantes (glucagón, PVI, endotoxinas, FNT-alfa, prostaciclina, sales biliares, endotelinas)⁶ pero es el óxido nítrico el que parece tener un papel relevante como mediador de la circulación hiperdinámica.⁷

La liberación endotelial de óxido nítrico se debería, principalmente, a la tensión por cizallamiento dentro del compartimiento vascular esplácnico que libera fisiológicamente grandes cantidades de la óxido sintasa constitutiva.⁸ A pesar de la expansión del volumen sanguíneo total debido a la acumulación de sangre esplácnica, cuanto más avanzada se encuentra la enfermedad mayor es la reducción de la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, la reducción "efectiva" del volumen de sangre y de presión arterial. La liberación homeostática de neurohormonas que actúan como vasoconstrictoras y como agentes de retención de sodio (noradrenalina, angiotensina, aldosterona y la hormona antidiurética) contribuye a mantener la estabilidad circulatoria pero puede afectar negativamente la composición de los líquidos corporales y también de la estructura y función cardíaca. La interacción entre el aumento de la disponibilidad de los vasoconstrictores y de los vasodilatadores tiene un impacto negativo en estas variables.

Se ha identificado una nueva condición ahora conocida como miocardiopatía cirrótica, que ha sido definida como *"una disfunción cardíaca crónica en pacientes con cirrosis, caracterizada por una respuesta contráctil deteriorada al estrés, y/o relajación diastólica alterada sin anomalías electrocardiográficas y en ausencia de una enfermedad cardíaca conocida"*.⁹⁻¹¹

De hecho, muchas investigaciones recientes apuntan a la presencia de una insuficiencia en la diástole cardíaca.¹²⁻¹⁶ La disfunción diastólica implica cambios en los patrones de llenado del ventrículo izquierdo como la alteración del flujo a través de la válvula mitral, parcialmente debida a la rigidez de la pared del ventrículo izquierdo, con una mayor contribución auricular en el llenado del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica es actualmente considerada una parte integral de los cambios complejos que se observan en el corazón cirrótico. También ha sido descrita en la hipertensión portal no cirrótica.¹⁷

A pesar del reconocimiento de la miocardiopatía cirrótica,¹⁰ su significación clínica ha sido de algún modo cuestionada,¹⁸ dado que una insuficiencia cardíaca franca no es una característica sobresaliente de la cirrosis. Esto se debe a que la vasodilatación periférica protege al corazón de los efectos deletéreos de una poscarga incrementada.

Sin embargo, el desempeño cardíaco está reducido debido a la sobrecarga en las condiciones del llenado cardíaco: durante el ejercicio físico en un paciente con cirrosis compensada aumenta la precarga (aumento del volumen de fin de diástole)¹⁹⁻²¹ y la infusión de vasoconstrictores aumenta la poscarga y el volumen de fin de sístole,²²⁻²⁴ los que generan una respuesta ventricular anormal.

Trastornos circulatorios en la cirrosis avanzada

Aunque la disfunción cardíaca fuera detectada por esas alteraciones en la cirrosis preascítica, empeora con la progresión de la cirrosis de un modo paralelo al deterioro progresivo en la retención de sodio hasta el estadio de ascitis.²⁵ Se ha propuesto que la miocardiopatía cirrótica podría contribuir a la retención de sodio al reducir el volumen circulatorio "efectivo", como consecuencia de una reducida función contráctil (incompetencia sistólica).^{15,26}

Tanto las consecuencias graves de la cirrosis avanzada (ascitis refractaria, síndrome hepatorenal, peritonitis bacteriana espontánea, hemorragias de las vórices esofágicas) como las intervenciones terapéuticas para tratar estas complicaciones (la comunicación portosistémica intrahepática transyugular [CPIT], la paracentesis, el trasplante hepático) pueden desenmascarar de manera tangible una incompetencia cardíaca latente.

De hecho, el impacto negativo sobre la función cardiovascular posiblemente adquiere mayor relevancia a medida que la enfermedad progresa. Así, las alteraciones cardíacas se encuentran con mayor frecuencia en pacientes cirróticos con ascitis: una ascitis tensa puede actuar como un impedimento mecánico e incrementar la insuficiencia cardíaca.²⁷⁻³¹

Existen cuatro opciones para manejar la ascitis refractaria. La paracentesis de gran volumen o total más la infusión de albúmina es el método más difundido dada su relativa baja incidencia de complicaciones y su disponibilidad práctica. La derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT) es un procedimiento no quirúrgico de descompresión portal que ha logrado una amplia difusión.^{32,33} La comunicación peritoneo-venosa tiene una alta tasa de complicaciones, por lo que es cada vez menos utilizada.³⁴

El trasplante hepático es la mejor opción, cuando es posible, dada la baja expectativa de vida de estos pacientes.

Los cambios circulatorios adaptativos a los procedimientos terapéuticos

Todos estos procedimientos terapéuticos pueden requerir nuevas adaptaciones cardíacas y hemodinámicas: la función sistólica ventricular puede mostrar respuestas inadecuadas bajo estrés causado "por los procedimientos". Por eso se ha sugerido tener una especial precaución cuando se aplican procedimientos que pueden provocar cambios hemodinámicos agudos en estos pacientes.³⁵⁻³⁸

Existe un gran cúmulo de información que muestra que la paracentesis es un tratamiento seguro, con una buena relación costo-beneficio y, actualmente, es considerada de elección para la ascitis de grado 3, si la expansión plasmática está garantizada para prevenir la perturbación circulatoria sistémica que puede producirse si no se aplica esta última medida.^{39,40}

La albúmina, luego de la paracentesis, previene los trastornos circulatorios conocidos como "disfunción circulatoria posparacentesis" que puede generarse^{35,41} luego de los indudables efectos beneficiosos tempranos.^{29,30,42,43} Varias investigaciones en hemodinamia han examinado cuidadosamente los efectos circulatorios y neurohumorales de

la paracentesis total o de gran volumen, los que han permitido identificar dos fases: una temprana (durante las primeras doce horas luego de la paracentesis), que se caracteriza por la mejoría circulatoria, y una tardía, que se puede caracterizar por un deterioro de los parámetros humorales y cardíacos que se convierten en críticos cuando, en ausencia de la expansión terapéutica plasmática, el volumen de ascitis drenado supera los cinco litros. Ginès^{36,40} informó que este síndrome está asociado con una menor probabilidad de supervivencia. Hasta la fecha, ningún estudio científico ha informado si la disfunción circulatoria posparacentesis puede estar favorecida por la miocardiopatía precirrótica.

La ascitis se manifiesta como consecuencia directa de la hipertensión portal. La DPIT genera una vía de baja resistencia entre la vena porta y las venas hepáticas que descomprimen a la primera y de esa manera reducen la presión portal. Mediante esta reducción, la DPIT mejora la anomalía fisiopatológica fundamental en pacientes con ascitis refractaria, además del subllenado central.

La DPIT, al abrir una gran volumen de sangre esplácnica a la circulación sistémica y al corazón, promueve un incremento en la precarga cardíaca. En el corto plazo, induce un aumento en la resistencia de la aurícula derecha y de la circulación pulmonar, lo que puede sugerir una incapacidad inicial del ventrículo derecho de responder al incremento de volumen sanguíneo de la derivación. Los cambios ecocardiográficos, sin embargo, demuestran una rápida adaptación al incremento de la precarga, lo que da como resultado un gasto cardíaco incrementado. En algunos casos se ha observado insuficiencia cardíaca y la aparición de edema pulmonar.

La causa principal del incremento del gasto cardíaco luego de la DPIT es el aumento del relleno cardíaco secundario a la apertura de la derivación. Merli⁴⁴ midió el volumen sanguíneo intratorácico inmediatamente después de la DPIT y observó un claro aumento en este compartimiento. Además, el porcentaje incremental del volumen intratorácico se correlacionaba de manera directa con el aumento del gasto cardíaco.

Jalan⁴⁵ demostró que el índice cardíaco luego de la DPIT volvía a sus valores normales luego de dos meses, lo que sugiere una adaptación del corazón para controlar el incremento de la precarga a pesar de persistencia de la resistencia vascular periférica reducida. Merli⁴⁴ realizó observaciones similares, las que sugieren una buena adaptación de la función cardíaca al incremento de la precarga entre los 6-9 meses del procedimiento.

La capacidad de aumentar el trabajo cardíaco hemodinámico (gasto cardíaco y volumen sistólico) puede representar un buen índice pronóstico para pacientes "hipovolémicos" tratados con DPIT.³⁷

Sanyal⁴⁶ propuso una fracción de eyección límite ($\geq 50\%$) para la elegibilidad de la colocación de la DPIT. Azoulay⁴⁷ sugirió que una fracción de eyección mayor del 60% sería más apropiada dado que los pacientes con una fracción de eyección entre 50%-60% podrían tener un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca luego de la DPIT secundaria a la insuficiencia cardíaca para manejar el volumen sanguíneo que retornaba de la circulación esplácnica inmediatamente después de la DPIT. La tolerancia parece ser mejor en aquellos pacientes sin manifestaciones de disfunción diastólica antes de la DPIT.

Una publicación reciente de Cazzaniga⁴⁸ señala el valor pronóstico de la ausencia de disfunción diastólica para un resultado positivo de la colocación de la DPIT. Lo que esta

nueva información señala es la importancia de la evaluación pre-DPIT de la función cardíaca, la reserva cardíaca y las modificaciones estructurales del corazón como pronosticadores de una disfunción cardíaca en aquellos pacientes con ascitis que requieran esta intervención terapéutica.

Llach⁴⁹ ha demostrado que los parámetros de la función renal junto con los relacionados con los trastornos cardíacos y la activación de los sistemas neurohumorales en la cirrosis descompensada son de gran relevancia para el pronóstico.

Trastornos circulatorios en condiciones especiales de cirrosis avanzada

El síndrome hepatorenal es una de las complicaciones más importantes de la cirrosis. La evolución del síndrome hepatorenal conlleva un mal pronóstico, a pesar del progreso logrado en los tratamientos debido al mejor conocimiento en la patogénesis.

En los últimos estadios de la cirrosis, cuando se presenta el síndrome hepatorenal, los mecanismos que acentúan los trastornos de la función cardiovascular se hacen aun más complejos porque se produce además una reducción en la función cardíaca. De hecho, la investigación hemodinámica realizada por Tristani y Cohn⁵⁰ y Lebrec⁵¹ mostró que la insuficiencia cardíaca, y en especial la reducción del gasto cardíaco, desempeña un papel clave en los trastornos circulatorios posteriores que caracterizan el síndrome hepatorenal. Un número significativo de pacientes con síndrome hepatorenal muestran hipotensión arterial, gasto cardíaco reducido, baja presión auricular derecha y pulmonar de enclavamiento, con una tendencia a que la resistencia vascular periférica sea algo mayor que en los pacientes con ascitis sin síndrome hepatorenal. Este aumento sorprendente de la resistencia vascular periférica relativa se explicaría como una respuesta a la fuerte contrarregulación que resulta de la activación de vasoconstrictores endógenos, sin cuya presencia se esperaría una importante caída de la resistencia periférica. De esta manera, es probable que todos los factores involucrados en la patogénesis de la miocardiopatía cirrótica surjan en forma tangible en estos últimos estadios de la enfermedad y desenmascaren una contractilidad cardíaca alterada que previamente sólo se observaba mediante sobrecargas apropiadas. Por lo tanto, aquellas circunstancias que requieren un aumento del trabajo cardíaco –como las infecciones bacterianas, o cualquier otra condición desencadenante que conduzca al síndrome hepatorenal, tal como la hemorragia digestiva– develan la miocardiopatía cirrótica.

La inestabilidad hemodinámica, la insuficiencia hepática y renal progresivas, la encefalopatía hepática son los sellos distintivos clínicos en la mayoría de los pacientes que fallecen por peritonitis bacteriana espontánea. Navasa⁵² sugirió que la insuficiencia renal, tanto en el síndrome hepatorenal tipo 1 como tipo 2, que evoluciona hacia una peritonitis bacteriana espontánea es favorecida por un mayor deterioro en la circulación hiperdinámica que subyace en la cirrosis, promovida por las citoquinas. Se ha propuesto que esta mayor obstaculización en la disfunción circulatoria podría ser la consecuencia de un incremento en la vasodilatación arterial; sin embargo, puede surgir una insuficiente función cardíaca por la reducción de la contractilidad del miocardio en una miocardiopatía séptica mediada por las citoquinas. En un estudio reciente, Ruiz del Arbol⁵³ investigó los cambios hemodinámicos sistémicos, renales y hepáticos en pacientes

con cirrosis y peritonitis bacteriana espontánea y brindó evidencias de que la disfunción cardíaca que se observa en esta condición es una manifestación de la miocardiopatía cirrótica. Este estudio enfatiza la naturaleza compleja de la disfunción circulatoria asociada a la insuficiencia renal en la peritonitis bacteriana espontánea. El gasto cardíaco era un 32% menor y la resistencia vascular sistémica un 31% mayor en aquellos pacientes con insuficiencia renal, en comparación con el grupo de pacientes que no tuvo insuficiencia renal, lo que sugiere que la disfunción circulatoria y la insuficiencia renal en la peritonitis bacteriana espontánea están relacionadas con una disminución del gasto cardíaco. La resistencia vascular sistémica también es otro factor importante: los valores ligeramente aumentados que se observan, comparados con los de los sujetos sin insuficiencia renal –y que debería esperarse que fueran aun mayores debido a la activación extrema de los sistemas contrarregulatorios del sistema neurohormonal– sugieren una respuesta vasopresora insuficiente. El gasto cardíaco reducido parece alinearse con los hallazgos de una reserva cardíaca insuficiente en pacientes con cirrosis y circulación hiperdinámica.

Se observa un trastorno circulatorio similar en la sepsis: como se aprecia en la miocardiopatía séptica, los hallazgos sugieren que el FNT-alfa y otras citoquinas como la interleuquina 1 beta, deprimen la contractilidad del miocardio en la cirrosis a través de los mecanismos dependientes e independientes del óxido nítrico. Es por ello concebible que la deficiente contractilidad cardíaca que se observa en la peritonitis bacteriana espontánea sea una combinación de miocardiopatía séptica y cirrótica, que comparten una circulación hiperdinámica con una escasa respuesta ventricular.

El trasplante hepático

El trasplante hepático puede ser considerado como el último recurso terapéutico para los pacientes con cirrosis y con complicaciones de la enfermedad que no son tratables de otra manera.⁵⁴

Sin embargo, el trasplante constituye un estrés físico mayor para el sistema cardiovascular tanto durante la cirugía como en el período posquirúrgico. Myers y Lee⁵⁵ realizaron recientemente una revisión del tema y subrayan la importancia de la evaluación prequirúrgica de la función cardíaca en pacientes con cirrosis candidatos a trasplante: sin lugar a dudas, la insuficiencia manifiesta del ventrículo izquierdo surgió como una causa significativa de morbilidad y mortalidad periquirúrgica en el receptor de trasplante hepático.

Donovan⁵⁶ investigó en el preoperatorio a pacientes con cirrosis en su etapa terminal antes del trasplante hepático, mediante ecocardiografía bidimensional y prueba de estrés con dobutamina. Informó una incidencia del 56% de edema agudo de pulmón en el período inmediato posterior a la cirugía. El gasto cardíaco intraquirúrgico podía disminuir, tanto por una precarga reducida (pérdidas en el tercer espacio, anemia aguda que conduce a hipovolemia, el pinzamiento de grandes venas que reduce el retorno venoso) como por una deficiente contractilidad del miocardio (sobrecarga de volumen luego de un reemplazo de líquidos agresivo).

Entre el 7% y el 21% de las muertes posquirúrgicas luego del trasplante hepático están relacionadas con insuficiencia cardíaca. Nasraway⁵⁷ brindó pruebas de una depresión cardíaca en la etapa temprana posquirúrgica y Spanier⁵⁸ identificó la insuficiencia cardíaca como un factor pronóstico independiente de la mortalidad luego del trasplante hepático. Subyacente al estrés quirúrgico, el desempeño cardíaco puede

estar aumentado en la etapa posquirúrgica como consecuencia de los cambios en el sistema cardiovascular.

Aspectos terapéuticos y nuevas perspectivas

Torregrosa⁵⁹ informó sobre la reversión de los cambios estructurales cardíacos previos al trasplante: luego de un año del trasplante hepático se observa una marcada mejora en el perfil hemodinámico con la normalización del volumen sistólico y de la resistencia vascular periférica, y de la hiperactividad neurohumoral. Es interesante destacar que se redujeron el espesor de la pared del ventrículo izquierdo y la masa ventricular izquierda.

Se deberían hacer grandes esfuerzos para encontrar estrategias de tratamiento que puedan detener la progresión de la cirrosis. Poynard ha propuesto que la cirrosis no debería continuar siendo considerada una enfermedad irreversible. La respuesta viral sostenida observada en los esquemas con interferón pegilado y ribavirina en la cirrosis post-VHC, evaluada mediante biopsia, ha demostrado la regresión de la fibrosis hepática,⁶⁰ la reducción de la presión portal⁶¹ y una menor tasa de complicaciones por la enfermedad.^{62,63} El tratamiento de la cirrosis por VHB con análogos de nucleósidos o de nucleótidos tiene el mismo potencial.⁶⁴ Se pueden obtener resultados similares en la cirrosis alcohólica una vez que se retira el alcohol y en la hepatitis autoinmune con esteroides.⁶⁵

Pozzi⁶⁶ demostró que el bloqueo crónico de aldosterona utilizado en la cirrosis preascítica viral no solamente reduce la presión portal evaluada mediante el gradiente de presión portal medido a través de la vía transyugular, sino que también reduce el espesor de la pared del ventrículo izquierdo, que es considerada actualmente como una de las alteraciones estructurales cardíacas responsables de la disfunción diastólica. De hecho, Insete y col.⁶⁷ describieron la hipertrofia excéntrica ventricular izquierda en el corazón de ratas en las que la hipertensión portal fue inducida por la ligadura de la vía biliar común. Mediante la evaluación del peso cardíaco y análisis cuantitativos morfológicos e histológicos, estos investigadores observaron corazones significativamente más pesados, con incremento del espesor de la pared del ventrículo izquierdo, y el ancho y el largo de los cardiomiocitos en las ratas operadas, en comparación con los controles no operados, sin un incremento del colágeno intersticial. Concluyeron que la ausencia de fibrosis y la ausencia de un aumento del FCT beta 1, un marcador de la miocardiopatía hipertrofica inducida por la angiotensina II,⁶⁸ apuntan a una sobrecarga mecánica como el principal factor y que la hiperactividad neuroendocrina posee un papel menor.

Ciertamente, en la cirrosis humana la hipertrofia del miocardio puede ser una respuesta adaptativa al volumen sanguíneo crónicamente expandido. Dado que estos pacientes tienen retención de agua y sodio, desde la etapa preascítica de la enfermedad,^{69,70} en este estadio temprano la hiperactividad neuroendocrina es leve, para luego incrementar su gravedad a medida que progresa el proceso cirrótico.³ Sin embargo, en estudios previos se ha documentado un incremento del flujo del sistema simpático incluso en la etapa compensada de la enfermedad,^{71,72} por lo tanto, en el sistema nervioso simpático podría desempeñar un papel como adyuvante en la evolución de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en la cirrosis, tal como claramente ya se ha señalado en la hipertensión.^{73,74}

Hallazgos recientes de nuestro grupo⁷⁵ parecen corroborar la información obtenida de los modelos con animales. Empleamos la técnica de retrodispersión integrada en las

ecocardiografías para obtener una estimación indirecta de la densidad tisular (reducida cuando hay presente un mayor porcentaje de fibras musculares y aumentada cuando prevalece la fibrosis) que proveerá una caracterización del miocardio en pacientes con una cirrosis por VHC compensada con disfunción diastólica. La media de la señal integrada de la ecocardiografía estaba reducida a nivel de la pared posterior del ventrículo izquierdo, lo que señala la hipertrofia cardíaca como la alteración anatomopatológica de fondo, al menos en la etapa compensada de la enfermedad.

En conclusión, la nueva información corrobora que el concepto de miocardiopatía cirrótica no es una curiosidad médica, sino que es una nueva entidad que merece toda la consideración previa a la implementación de los tratamientos para las complicaciones de la cirrosis. No existe, en el presente, un tratamiento definitivo recomendable, sin embargo algunos fármacos –como los betabloqueantes, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los

bloqueantes de la aldosterona, ampliamente utilizados en los cuadros de retención de líquidos y en la profilaxis de la hemorragia por várices– parecen tener antecedentes suficientes para mejorar la función y la estructura cardíacas al actuar sobre el corazón o sobre la circulación sistémica. Sin embargo, los estudios futuros deberían dedicarse a investigar si éstos u otros fármacos más novedosos pueden tener efectos favorables y seguros en los estadios más tempranos de la enfermedad, y de esa manera contrarrestar la progresión de los trastornos cardiovasculares que caracterizan la cirrosis avanzada, antes de que se produzca la descompensación de la enfermedad.⁷⁶⁻⁷⁸

Los autores no manifiestan “conflictos de interés”.

Recepción: 4/4/2008 - Aprobación: 8/5/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Bibliografía

- Kowalski HJ, Abelmann WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 32(10):1025-1033, 1953.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 8(5):1151-1157, 1988.
- Henriksen JH, Moller S, Ring-Larsen H, Christensen NJ. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol* 29(2):328-341, 1998.
- Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 87(1):9-15, 2002.
- Bernardi M, Li BS, Arienti V, et al. Systemic and regional hemodynamics in preascitic cirrhosis: effects of posture. *J Hepatol* 39(4):502-508, 2003.
- Moller S, Bendtsen F, Henriksen JH. Vasoactive substances in the circulatory dysfunction of cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 61(6):421-429, 2001.
- Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 337(8744):776-778, 1991.
- Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 339(8):533-541, 1998.
- Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 24(2):451-459, 1996.
- Liu H, Song D, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Gastroenterol Clin Biol* 26(10):842-847, 2002.
- Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis. Pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 36(8):785-794, 2001.
- Finucci G, Desideri A, Sacerdoti D, et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 31(3):279-284, 1996.
- Pozzi M, Carugo S, Boari G, et al. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 26(5):1131-1137, 1997.
- Pozzi M, Redaelli E, Ratti L, et al. Time-course of diastolic dysfunction in different stages of chronic HCV related liver diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 51(2):179-186, 2005.
- Wong F, Liu P, Lilly L, Bomzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin Sci (Lond)* 97(3):259-267, 1999.
- Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, et al. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 95(11):3200-3205, 2000.
- De BK, Majumdar D, Das D, et al. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol* 39(3):315-319, 2003.
- Blendis L, Wong F. Is there a cirrhotic cardiomyopathy? *Am J Gastroenterol* 95(11):3026-3028, 2000.
- Kelbaek H, Rabol A, Brynjolf J, et al. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin Physiol* 7(1):35-41, 1987.
- Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut* 49(2):268-275, 2001.
- Grose RD, Nolan J, Dillon JF, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 22(3):326-332, 1995.
- Limas CJ, Guiha NH, Lekagul O, Cohn JN. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulation* 49(4):754-760, 1974.
- Mikulic E, Munoz C, Puntoni LE, Lebrech D. Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 34(1):56-59, 1983.
- Lunzer MR, Newman SP, Bernard AG, Manghani KK, Sherlock SP, Ginsburg J. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* 2(7931):382-385, 1975.
- Blendis L, Wong F. The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther* 89(3):221-231, 2001.
- Wong F, Liu P, Allidina Y, Blendis L. Pattern of sodium handling and its consequences in patients with preascitic cirrhosis. *Gastroenterology* 108(6):1820-1827, 1995.
- Guaazzi M, Polese A, Magrini F, Fiorentini C, Olivari MT. Negative influences of ascites on the cardiac function of cirrhotic patients. *Am J Med* 59(2):165-170, 1975.
- Pozzi M, Osculati G, Boari G, et al. Time course of circulatory and humoral effects of rapid total paracentesis in cirrhotic patients with tense, refractory ascites. *Gastroenterology* 106(3):709-719, 1994.
- Panos MZ, Moore K, Vlavianos P, et al. Single, total paracentesis for tense ascites: sequential hemodynamic changes and right atrial size. *Hepatology* 11(4):662-667, 1990.
- Luca A, Feu F, Garcia-Pagan JC, et al. Favorable effects of total paracentesis on splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with tense ascites. *Hepatology* 20(1 Pt 1):30-33, 1994.
- Jimenez W, Arroyo V. Origins of cardiac dysfunction in cirrhosis. *Gut* 52(10):1392-1394, 2003.
- Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology* 40(3):629-635, 2004.
- Lotterer E, Wengert A, Fleig WE. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: short-term and long-term effects on hepatic and systemic hemodynamics in patients with cirrhosis. *Hepatology* 29(3):632-639, 1999.
- Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rossle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 44(5):743-748, 1999.
- Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jimenez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodes J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 113(2):579-586, 1997.
- Gines P, Guevara M, De Las HD, Arroyo V. Review article: albumin for circulatory support in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 16(Suppl.):524-31, 2002.
- Salerno F, Cazzaniga M, Pagnozzi G, et al. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different "effective" blood volume. *Hepatology* 38(6):1370-1377, 2003.
- Martinet JP, Fenyves D, Legault L, et al. Treatment of refractory ascites using transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): a caution. *Dig Dis Sci* 42(1):161-166, 1997.
- Moore KP, Wong F, Gines P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 38(1):258-266, 2003.
- Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350(16):1646-1654, 2004.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, 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: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - El Sueño y la Enfermedad Cardiovascular: Una Perspectiva

Malhotra A, Loscalzo J

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.;

[Sleep and Cardiovascular Disease: An Overview]

Progress in Cardiovascular Diseases 51(4):279-284, Ene 2009

Algunas alteraciones del sueño, como la apnea obstructiva del sueño, pueden conducir a hipertensión sistémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte.

En los últimos años se han logrado importantes avances en el estudio de las interacciones entre el sueño y las enfermedades cardiovasculares. Si bien, se ha relacionado la aparición de diversas alteraciones con la apnea del sueño, actualmente se sugiere que ésta puede ser el reflejo de las comorbilidades que se asocian con la obesidad mórbida. Recientemente se ha logrado demostrar que algunas alteraciones del sueño pueden causar enfermedades cardiovasculares; de hecho, se comprobó que la apnea obstructiva del sueño puede conducir a la hipertensión sistémica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte. Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares pueden producir trastornos del sueño, como ocurre en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan disnea paroxística nocturna y respiración de Cheyne-Stokes. Se han obtenido importantes progresos científicos en la comprensión de los mecanismos subyacentes y la relación entre estas condiciones.

En las sociedades modernas, la privación de sueño representa un problema bastante frecuente. Según diversas series, sólo el 3% de los niños cumplen realmente con las 9 horas de sueño recomendadas por noche. La privación de sueño tiene consecuencias neurocognitivas bien determinadas; sin embargo, existen datos recientes que indican que las principales consecuencias de la restricción parcial crónica de sueño son metabólicas y cardiovasculares. Por medio de estudios fisiológicos se demostró que la privación de sueño puede alterar la sensibilidad a la insulina y también producir variaciones hormonales capaces de mediar el incremento del apetito.

Diversos estudios epidemiológicos permitieron demostrar que las personas que duermen pocas horas presentan un aumento del peso corporal, en comparación con aquellas que duermen entre 7 y 8 horas por noche, aunque aún se desconocen los mecanismos responsables. También, se ha informado que los individuos que duermen poco presentan una mayor incidencia de infarto de miocardio y de mortalidad. Resulta interesante destacar que, al parecer, aquellas personas que duermen más de 9 horas por noche pueden tener también mayor riesgo de presentar complicaciones. Dado que la restricción parcial crónica de sueño puede asociarse con trastornos graves, es posible que se torne en un importante problema de salud pública. La educación acerca de las

repercusiones que la privación de sueño puede tener sobre la salud es uno de los temas prioritarios.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) representa una alteración frecuente, con complicaciones cardiovasculares y neurocognitivas. Según un artículo de 1993, en los EE.UU. el 4% de los varones y el 2% de las mujeres de mediana edad presentan apnea del sueño sintomática. Se ha observado un incremento considerable de la prevalencia de obesidad desde dicho año y, además, la tecnología ha mejorado la detección de eventos respiratorios más leves. Sobre la base de datos recientes se ha sugerido que limitar la definición de AOS únicamente a las manifestaciones clínicas de la falta de sueño resulta poco apropiado.

La identificación de las complicaciones de la apnea representa un verdadero desafío. Para ello, se siguieron 3 líneas de investigación: estudios mecanicistas en animales, estudios epidemiológicos extensos bien controlados y estudios intervencionistas en seres humanos. En primer lugar, algunos investigadores utilizaron modelos con animales por medio de los cuales demostraron que la inducción del sueño en perros traqueostomizados podía incrementar la presión arterial, lo cual se revertía al eliminar la apnea. En segundo lugar, en los estudios epidemiológicos extensos llevados a cabo en seres humanos se encontró que los sujetos con AOS presentan una mayor prevalencia e incidencia de hipertensión sistémica, independientemente de los factores de confusión conocidos. Además, se observó la existencia de una relación de tipo dosis-efecto entre el incremento del riesgo de hipertensión y el aumento de la gravedad de la apnea del sueño. Los análisis longitudinales permitieron demostrar que el riesgo de nuevos casos de hipertensión puede triplicarse en el lapso de 4 años en los sujetos con AOS. La gravedad de la apnea del sueño puede determinarse por medio del índice apnea-hipopnea. En tercer lugar, diversos estudios intervencionistas permitieron demostrar que el tratamiento de la AOS con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) por vía nasal, mejora la hipertensión. Además, en investigaciones más reducidas se encontró que los sujetos hipertensos refractarios también presentan una mejoría significativa de la presión arterial con el tratamiento de la apnea del sueño. Si bien quedó demostrado el efecto causal de la AOS sobre la elevación de la presión arterial sistémica, los autores reconocen que se necesitan más estudios para evaluar esta cuestión.

Con respecto a los posibles mecanismos, si bien los factores autonómicos resultan relevantes, hay datos recientes que indican que el estrés oxidativo y los factores inflamatorios y metabólicos cumplen importantes funciones. Los individuos con AOS suelen presentar alteraciones hemodinámicas secundarias a la mayor presión intratorácica negativa, a la hipoxemia y al despertar, todas ellas consecuencias del esfuerzo respiratorio sostenido que deben realizar durante el colapso faríngeo. La presión negativa intratorácica se asocia con un incremento de la presión cardíaca transmural, lo cual conduce al aumento de la tensión de la pared ventricular. Además, se puede apreciar una elevación de la presión del ventrículo derecho como

consecuencia del mayor retorno venoso y del incremento de la presión de la arteria pulmonar. Todo esto resulta en la desviación del tabique interventricular hacia la izquierda. La hipoxemia y el despertar producen elevaciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca secundarias al incremento de la actividad simpática. De esta manera, cada episodio de AOS puede alterar el llenado del ventrículo izquierdo, aumentar la sobrecarga ventricular e incrementar la demanda de oxígeno en los individuos con hipoxemia. Se encontró que el uso de CPAP puede reducir la sobrecarga ventricular y el retorno venoso, así como minimizar la excitación simpática y la falta de oxígeno.

En la fase de reoxigenación posterior a la hipoxemia recurrente se generan especies reactivas de oxígeno, las cuales reducen la producción y la biodisponibilidad de óxido nítrico. De esta manera, disminuyen los efectos de este último sobre las células epiteliales, lo cual las hace especialmente vulnerables al estrés oxidativo. Además, la hipoxemia intermitente promueve la aterosclerosis al crear un ambiente proinflamatorio, por activación del factor nuclear κ B. En los pacientes con AOS, el grado de hipoxemia permite pronosticar la magnitud de las alteraciones endoteliales.

Algunos estudios longitudinales recientes indican que los individuos con AOS pueden presentar una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares, independientemente de los factores de confusión. Otras investigaciones a largo plazo permitieron sugerir que el uso de CPAP en sujetos con AOS reducía los eventos cardiovasculares. Sin embargo, es importante destacar que los pacientes que utilizan los dispositivos CPAP suelen presentar un alto nivel de educación y mayores posibilidades de recibir atención médica en caso de necesidad, por lo que dichos estudios podrían estar sesgados. Por lo tanto, se deben llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados a fin de obtener resultados concluyentes. Esto es difícil de realizar ya que, dados los beneficios asociados al uso de CPAP, muchos médicos se rehúsan a suspenderlo por períodos prolongados para evaluar la aparición de eventos vasculares. Además, es poco probable que los individuos asintomáticos cumplan con este tipo de tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca suelen presentar alteraciones respiratorias durante el sueño (ARS), tales como AOS y respiración de Cheyne-Stokes (RCS). Los resultados de las investigaciones que evaluaron estas condiciones son controvertidos, por lo que los autores coinciden en que es necesario llevar a cabo más estudios.

Con respecto a las ARS en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) existen algunos puntos a destacar: 1) la importancia de optimizar el tratamiento ya que se ha demostrado que las ARS se resuelven al tratar adecuadamente la ICC; 2) los beneficios hemodinámicos asociados con el uso de CPAP; 3) sobre la base de los datos relacionados con el tratamiento de las ARS con CPAP en los pacientes con ICC, los cuales pueden resultar confusos, no se recomienda actualmente el uso del CPAP en los casos de RCS; 4) se han diseñado nuevos dispositivos destinados a estabilizar la respiración durante el sueño, y 5) quedó demostrado que la terapia de resincronización cardíaca mejora tanto la apnea central como la obstructiva. Por lo tanto, los pacientes con ICC presentan una alta prevalencia de AOS y de RCS.

Los autores concluyen que, si bien hay datos convincentes acerca de las importantes repercusiones que la privación de sueño, la AOS y la RCS tienen sobre la salud cardiovascular y metabólica, aún queda mucho por investigar con respecto a este tema.

2 - Valor Pronóstico de la Turbulencia de la Frecuencia Cardíaca y su Relación con la Inflamación en los Pacientes con Angina de Pecho Inestable

Lanza G, Squeglia G, Cianflone D y colaboradores

Università Cattolica del Sacro Cuore; Università Vita e Salute, Roma, Italia

[Prognostic Value of Heart Rate Turbulence and its Relation to Inflammation in Patients with Unstable Angina Pectoris]

American Journal of Cardiology 103(Issue 8):1066-1072, Abr 2009

La turbulencia de la frecuencia cardíaca puede ser útil para predecir la mortalidad en los enfermos con angina de pecho inestable. La asociación entre dicha variable y la inflamación podría ser clínicamente relevante.

La turbulencia de la frecuencia cardíaca (TFC) es un nuevo parámetro que permite valorar la función cardíaca autonómica, al igual que la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Estas mediciones son importantes porque se ha comprobado que el compromiso de la función autonómica cardíaca es un factor predictivo independiente de mortalidad en los sujetos con angina de pecho inestable (API), por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. Sin embargo, señalan los autores, en la asociación es probable que participe la inflamación, un proceso involucrado en la patogénesis de la API. De hecho, los resultados de los estudios con animales demostraron que la actividad vagal se asocia con efectos antiinflamatorios. Asimismo, diversos estudios clínicos revelaron una asociación entre la disfunción parasimpática y el aumento de los marcadores inflamatorios en varias situaciones patológicas tales como la API. En este estudio, los autores tuvieron por finalidad evaluar el valor pronóstico adicional de la TFC, en comparación con las variables clínicas y de laboratorio, en los pacientes con API y establecer la relación entre la TFC y la inflamación, valorada mediante la determinación de la proteína C-reactiva (PCR).

Métodos

Se evaluaron pacientes enrolados en el estudio multicéntrico italiano *Stratificazione Prognostica dell'Angina Instabile* (SPAI) con uno o más complejos ventriculares prematuros en el registro Holter de 24 horas.

Los autores recuerdan que el SPAI es una investigación prospectiva cuya finalidad fue evaluar el valor pronóstico de diversas variables clínicas, humorales y electrocardiográficas en los pacientes internados en unidad coronaria por API. El diagnóstico de API se basó en la aparición de angina en reposo o con esfuerzos mínimos, en el agravamiento de la angina (con un patrón estable hasta ese momento) en sujetos con historia de enfermedad cardíaca isquémica o en la aparición de angina en el transcurso de los 3 meses posteriores a un infarto agudo de miocardio (angina nueva, agravamiento de la angina y angina posinfarto, respectivamente). Se excluyeron los enfermos con infarto agudo de miocardio –dolor precordial de 30 minutos o más, con cambios electrocardiográficos típicos y con aumento de los niveles de la creatina quinasa y de la creatina quinasa MB. Los pacientes incluidos debían presentar una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 40% o mayor en la ecocardiografía.

En el momento de la internación se tomó una muestra de sangre para la determinación de la PCR con nefelometría de alta sensibilidad y de la troponina I mediante ensayo inmunoquímico.

Los pacientes fueron sometidos a registro Holter durante 24 horas; la lectura fue realizada por dos especialistas en el programa computarizado *Oxford Medilog Excel 3.0*. Se

establecieron 3 tipos de arritmia según la presencia de complejos ventriculares prematuros frecuentes (10 o más por hora), de taquicardia ventricular no sostenida (3 o más complejos ventriculares prematuros consecutivos con una frecuencia cardíaca de 100 o más latidos por minuto) o de arritmia ventricular frecuente o repetitiva. La variabilidad de la frecuencia cardíaca se valoró en los dominios de tiempo y de frecuencia. Para el estudio actual, los autores consideraron las variables de este parámetro que se asociaron con el mayor valor pronóstico en la población global del SPAI: la variable de tiempo del promedio de las desviaciones estándar de los intervalos RR en todos los segmentos de 5 minutos en las 24 horas y las variables de frecuencia –amplitud a baja frecuencia y el cociente entre la amplitud a baja frecuencia y a alta frecuencia (baja frecuencia: 0.04 a 0.15 Hz; alta frecuencia: 0.15 a 0.40 Hz).

La TFC se calculó a partir de secuencias de intervalos RR sinusales relacionados con complejos ventriculares prematuros aislados, sin complejos ventriculares prematuros en los 10 latidos anteriores al complejo ventricular considerado y sin complejos ventriculares prematuros en los 20 latidos posteriores al complejo índice. La TFC se valoró con dos parámetros convencionales: inicio de la turbulencia (IT) una medición de aceleración sinusal precoz después del complejo ventricular prematuro) y pendiente de la turbulencia (PT) que mide la desaceleración sinusal tardía después del complejo ventricular prematuro). El IT se expresa en porcentaje mientras que la PT se expresa en milisegundos/RR.

Los enfermos fueron controlados a los 3 y a los 6 meses del alta. Se consideró muerte de causa cardíaca en los enfermos que fallecieron como consecuencia de infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca o súbitamente (en la hora posterior al inicio de los síntomas). El parámetro primario de análisis fue la mortalidad global y cardíaca a los 6 meses. Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con la prueba de la *t* de Student o la de la *U* de Mann-Whitney. Las diferencias en la concentración de la PCR según los cuartiles de la TFC se valoraron con el análisis de Kruskal-Wallis. Las curvas de supervivencia se construyeron con el método de Kaplan-Meier; las asociaciones entre los parámetros de evaluación y la evolución se analizaron con modelos de regresión de Cox univariados y multivariados.

Resultados

En 543 enfermos de los 803 incluidos en el SPAI se dispuso de registros Holter adecuados. La muestra de estudio estuvo integrada por el 61% (n: 331), que presentó uno o más complejos ventriculares prematuros. La cantidad de complejos ventriculares prematuros osciló entre 1 y 40 562, con una mediana de 38. El 26.6% de los enfermos (n: 88) tuvo 10 complejos ventriculares prematuros o más por hora. En el 96.7% y en el 97.3% de los pacientes se conoció la concentración de la troponina I y de la PCR, respectivamente. Un total de 302 enfermos (91.2%) fue controlado hasta 6 meses después de la internación. El 7.9% de los pacientes (n: 26) falleció; 23 (6.9%) murieron por causa cardíaca. Todos los fallecimientos ocurrieron en pacientes con complejos ventriculares prematuros; entre las variables clínicas y bioquímicas analizadas, sólo la edad, la diabetes, el agravamiento de la angina y los niveles de la PCR y de la troponina I se asociaron con la mortalidad a los 6 meses. Entre las variables de la arritmia, la arritmia ventricular frecuente o repetitiva presentó la asociación más fuerte con la mortalidad mientras que el cociente entre la baja frecuencia y la frecuencia alta fue el parámetro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca asociado con el mayor valor pronóstico. El mejor umbral correspondió a la categoría más baja (0.88).

Cuando se consideraron las variables de la TFC, la PT (no así el IT) se asoció significativamente con la evolución clínica. La

PT menor o igual a 2.5 ms/RR elevó en 5 veces la mortalidad total ($p < 0.001$) y la mortalidad cardíaca ($p < 0.001$). Cuando se consideraron umbrales seleccionados para ambos parámetros, los correspondientes al sexto decilo para el IT (-1.52%) y al cuarto decilo para la PT (4.90 ms/RR) se asociaron significativamente con la mortalidad; sin embargo, la PT presentó una relación más significativa.

La combinación de determinados umbrales de IT y de PT permitió mejorar la predicción del riesgo. Por ejemplo, la mortalidad global y cardíaca fue muy baja en los pacientes con un IT inferior a -1.52% y con una PT mayor de 4.9 ms/RR (categoría 0); fue intermedia en los pacientes con un IT $> -1.52\%$ o con una PT < 4.9 ms/RR (categoría 1) y sustancialmente mayor en los enfermos con un IT $> -1.52\%$ y con una PT < 4.9 ms/RR (categoría 2).

En el modelo multivariado de Cox, la PT < 4.9 ms/RR predijo independientemente la mortalidad total (*hazard ratio* [HR] de 3.87; $p = 0.02$) y la mortalidad cardíaca (HR de 3.81; $p = 0.048$). Por el contrario, el IT no se asoció significativamente con la mortalidad. Aun así, la categoría de la TFC (0 a 2) también anticipó significativamente la mortalidad global y cardíaca. Durante el seguimiento, 171 enfermos (51%) fueron sometidos a procesos de revascularización (intervención coronaria percutánea o cirugía con injerto). La consideración de estos parámetros no modificó el valor predictivo de la PT y de la TFC sobre la mortalidad.

Se constató una correlación moderada pero significativa entre la PT y la PCR ($r = -0.29$; $p < 0.001$) y entre el IT y la PCR ($r = 0.16$; $p = 0.005$). La correlación persistió en diversos subgrupos de pacientes según la edad, el sexo, la presencia de diabetes, el tipo de API, el antecedente de infarto agudo de miocardio, la concentración de la troponina I, el hallazgo de 10 o más complejos ventriculares prematuros por hora y el tratamiento con betabloqueantes, estatinas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La correlación más fuerte entre el IT, la PT y la PCR se observó en los enfermos con 10 o más complejos ventriculares prematuros ($r = -0.43$, $p < 0.001$ para la PT y $r = 0.25$, $p = 0.024$ para el IT, respectivamente). Las diferencias según el cuartilo de la PCR fueron más significativas en términos de la PT respecto del IT.

Discusión

Los hallazgos del estudio actual sugieren que la TFC –un índice de la función cardíaca autonómica– tiene un valor pronóstico en los pacientes con API. Más aun, los resultados indican que existe una relación significativa entre la modulación de la función autonómica del corazón y la inflamación de bajo grado en estos enfermos.

Algunos estudios anteriores habían sugerido la utilidad de la TFC en la predicción de la evolución de los pacientes con infarto agudo de miocardio; en otras investigaciones, dicho parámetro predijo los eventos de arritmia en los sujetos con riesgo elevado de recurrencia de arritmias ventriculares potencialmente fatales. Según los resultados del trabajo actual, la TFC podría ayudar a identificar aquellos pacientes con API y con mayor riesgo de muerte. Cabe mencionar, señalan los autores, que los umbrales que se identificaron en este estudio son diferentes de los establecidos previamente para los enfermos con infarto agudo de miocardio. En otras palabras, el nivel de la TFC útil para la categorización del riesgo podría variar según la situación clínica.

La TFC, recuerdan los expertos, es una medición de la reactividad cardíaca autonómica a las perturbaciones hemodinámicas que siguen a un complejo ventricular prematuro. El efecto depende en gran medida de los reflejos derivados de los barorreceptores, una situación avalada por la fuerte asociación que existe entre la TFC y la sensibilidad de los barorreceptores, otra medición pronóstica útil en los pacientes con infarto. Los hallazgos de esta investigación también avalan

la observación reciente de que el desequilibrio autonómico es un parámetro predictivo de mortalidad en los sujetos con API.

En este trabajo, la PT predijo mejor la mortalidad que el IT; es más, sólo la PT fue un factor predictivo independiente de mortalidad en el modelo multivariado. Sin embargo, la combinación de ambas mediciones mejoró la categorización de los pacientes, especialmente la identificación de los sujetos con un riesgo de muerte muy bajo (categoría 0), que representaron el tercio de la población evaluada.

Al medir la desaceleración tardía de la frecuencia cardíaca después de un complejo ventricular prematuro, la PT es un marcador de la reactividad vagal en respuesta a la estimulación de los barorreceptores, generada por un aumento del volumen sistólico después de un complejo ventricular prematuro. Por el contrario, el IT es un marcador de la actividad vagal precoz posterior a un complejo ventricular prematuro; por lo tanto, el IT sólo brinda información indirecta acerca de la función vagal.

La principal limitación de la TFC es que sólo puede determinarse cuando se detectan complejos ventriculares prematuros en el monitoreo Holter. No obstante, la falta de este trastorno también es indicador de un riesgo muy bajo de mortalidad.

En la relación encontrada participarían múltiples mecanismos. El desequilibrio autonómico puede facilitar la vasoconstricción coronaria y la inestabilidad vascular con lo cual aumenta el riesgo de oclusión coronaria, de isquemia del miocardio y de muerte súbita. En algunos trabajos previos se encontró una asociación significativa entre el trastorno de la TFC y la concentración de la PCR, una situación que confirma la interacción entre ambos procesos y la evolución de los pacientes con API. El compromiso de la TFC en los enfermos con niveles más altos de PCR sugiere que la inflamación estaría particularmente favorecida cuando se reduce la actividad parasimpática, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104591

3 - Utilidad del Valor Máximo de Consumo de Oxígeno durante el Ejercicio y del Heart Failure Survival Score para Predecir la Supervivencia de los Pacientes Mayores de 65 Años con Insuficiencia Cardíaca

Parikh M, Lund L, Goda A, Mancini D

Columbia University, Nueva York, EE.UU.; Karolinska Institute, Estocolmo, Suecia; Tokyo Medical and Dental University, Tokio, Japón

[Usefulness of Peak Exercise Oxygen Consumption and the Heart Failure Survival Score to Predict Survival in Patients >65 Years of Age With Heart Failure]

American Journal of Cardiology 103(7):998-1002, Abr 2009

Tanto el valor máximo del consumo de oxígeno como la puntuación en la escala validada HFSS serían factores pronósticos en ancianos con insuficiencia cardíaca, incluso en aquellos que no son candidatos al trasplante.

Las principales asociaciones médicas de referencia recomiendan la determinación del consumo máximo de oxígeno (VO_2) como uno de los criterios para seleccionar pacientes candidatos al trasplante. No obstante, no se dispone de normativas acerca de su utilización en ancianos. Algunas escalas validadas como el Heart Failure Survival Score (HFSS) se crearon para la evaluación de este grupo de enfermos con

insuficiencia cardíaca (IC). Si bien el trasplante no representa en general una opción aplicable a sujetos mayores de 65 años, se dispone de otras alternativas terapéuticas médicas, quirúrgicas y del implante de dispositivos.

En este contexto, los autores se propusieron determinar el valor pronóstico del valor máximo de VO_2 y del HFSS en individuos añosos con IC.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo el análisis retrospectivo de los sujetos mayores de 65 años en quienes se había realizado una prueba de esfuerzo cardiopulmonar en una institución médica de Nueva York. De los 475 individuos identificados se seleccionaron 396 pacientes (98 mujeres y 298 varones) de los que se obtuvieron datos sobre el seguimiento. La media de edad de los integrantes de la cohorte de estudio se calculó en 70 ± 5 años.

Del 53.8% ($n = 213$) de los miembros de este grupo se disponía de los parámetros necesarios para el cálculo del HFSS (antecedentes de enfermedad coronaria, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, frecuencia cardíaca, presión arterial media, VO_2 , presencia de alteraciones de la conducción intraventricular y nivel de sodio sérico). No se describieron diferencias significativas entre la población total y este subgrupo en relación con la edad, el sexo, la natremia, la frecuencia cardíaca en reposo y el valor del VO_2 .

Se estratificó a los participantes de acuerdo con el HFSS en sujetos de riesgo bajo (puntaje > 8.10), intermedio (7.20 a 8.09) o elevado (puntaje menor o igual a 7.19). Del mismo modo, se dividió a la población en subgrupos de riesgo elevado, intermedio, bajo o muy bajo en función de los resultados del pico de VO_2 . Se definieron como criterios de valoración la mortalidad, el implante de un dispositivo mecánico o la necesidad de trasplante urgente.

Todos los datos reunidos fueron procesados estadísticamente, con la aplicación de curvas de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia libre de eventos (SLE) y con el modelo de curvas receptor-operador (ROC). Se consideró como significativo un valor de p menor o igual a 0.05.

Resultados

El promedio del valor máximo de VO_2 fue de 13.9 ± 4.4 ml/kg/minuto. En este grupo de 396 participantes se observó una fracción de eyección ventricular izquierda $> 40\%$ en el 20% de los casos ($n = 78$). En relación con el tratamiento farmacológico, los enfermos recibían diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II, betabloqueantes o digoxina en un 79.8%, 76.0%, 63.6% y 60.4%, respectivamente.

Durante un período de seguimiento de $1\ 038 \pm 983$ días, en el 47% de los participantes pudo observarse al menos uno de los eventos definidos en el criterio de valoración, entre los que se incluyeron el fallecimiento (35% de la cohorte), el trasplante urgente (8.8%) y la necesidad de un implante mecánico (3.0%). La SLE se estimó en 81% dentro del primer año, con diferencias significativas según la estratificación de riesgo en función del VO_2 ($p < 0.0001$ al comparar los sujetos de bajo riesgo con los de riesgo intermedio, $p < 0.0001$ en la comparación de pacientes de riesgo bajo o elevado y $p < 0.014$ entre los enfermos de riesgo intermedio o elevado). Los expertos destacan la ausencia de diferencias relevantes entre los participantes de muy bajo y bajo riesgo.

En relación con el HFSS, los investigadores señalan que en el 52% de este subgrupo ($n = 111$) se describió alguno de los eventos definidos en el criterio de valoración, ya sea fallecimientos (34%) o la necesidad de trasplante urgente (14%) o de implante de dispositivos mecánicos (3.8%). Se observaron diferencias de significación estadística en función de la estratificación de grupos de riesgo bajo, intermedio o

moderado ($p < 0.0001$ para todas las comparaciones), tanto para la totalidad de los componentes del criterio de valoración como para la evaluación de la mortalidad por separado.

Con la finalidad de comparar la utilidad del HFSS con la del VO_2 , se aplicó un modelo de análisis ROC. Así, en las estimaciones dentro del primer año, se calculó un área bajo la curva de 0.763 y 0.697, respectivamente ($p < 0.001$ para ambos parámetros).

Por otra parte, los autores se propusieron el análisis por separado de los 78 sujetos con IC diastólica (fracción de eyección $> 40\%$). En esta cohorte, la SLE dentro del primer año alcanzó el 91%, con 19 fallecimientos, 2 sujetos que requirieron un trasplante urgente y otros 2 participantes en quienes se realizó un trasplante de manera electiva. Mediante el análisis de las curvas de Kaplan-Meier, en los sujetos con un valor máximo de $VO_2 > 14$ ml/kg/minuto se observaron mayores tasas de supervivencia que en aquellos de riesgo intermedio ($p < 0.02$) o elevado ($p < 0.001$). En cambio, no se verificaron diferencias significativas entre los subgrupos de individuos de riesgo intermedio o elevado. Fue imposible evaluar la utilidad del HFSS en esta cohorte, dado que, en función de la elevada fracción de eyección del ventrículo izquierdo, los pacientes pertenecían casi en su totalidad a la población de bajo riesgo para este sistema de puntuación.

Discusión y conclusiones

Los autores recuerdan que en los adultos de mediana edad con IC sistólica, tanto el valor máximo del VO_2 como el HFSS se correlacionan con el pronóstico y se emplean como parámetros para la selección de enfermos con posibilidad de recibir un trasplante. A pesar de la seguridad y factibilidad de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar en los enfermos de mayor edad, el valor pronóstico del VO_2 en esta población sólo ha sido determinado en unas pocas publicaciones que incluían un pequeño número de participantes. En este sentido, los investigadores aseguran que, en función de los resultados logrados en este ensayo con 396 pacientes añosos, el valor máximo del VO_2 y el HFSS parecen herramientas efectivas para estimar la supervivencia en estos enfermos.

Estas variables forman parte de los parámetros para seleccionar a los individuos con posibilidades de recibir un trasplante cardíaco. En la cohorte estudiada, el VO_2 representó una variable asociada de manera eficaz con la estratificación de riesgo. De este modo, la tasa de supervivencia se relacionó estadísticamente con el VO_2 y el HFSS, por lo cual los autores sostienen que estos parámetros se comportan como indicadores del pronóstico de los ancianos con IC y pueden emplearse para la selección de los candidatos para la administración de fármacos o dispositivos en fase de investigación.

Por otra parte, afirman que muchos sujetos de edad avanzada, en especial las mujeres, pueden padecer IC diastólica, con la consecuente reducción de la capacidad de ejercicio. En algunas publicaciones anteriores se demostró que el valor máximo de VO_2 en este subgrupo de pacientes ancianos en general se encuentra disminuido de modo similar a lo que ocurre en los enfermos con IC sistólica, aunque los sujetos con fracción de eyección normal tienen en general mejor pronóstico. En cambio, en el presente estudio, si bien no se observaron diferencias en el VO_2 entre la población general estudiada y la cohorte de individuos con IC diastólica, este subgrupo en particular se asoció con un pronóstico significativamente mejor en términos de SLE.

En otro orden, los autores recuerdan que la edad avanzada se asocia con modificaciones que disminuyen la tolerancia al ejercicio, tanto mediante mecanismos centrales (menor capacidad cronotrópica, reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, mayor llenado diastólico, entre otros)

como periféricos (disminución de la masa muscular y de secreción de hormona de crecimiento, con mayor resistencia a la insulina y rigidez de las paredes vasculares). Del mismo modo, se observa una mayor prevalencia de otras comorbilidades que también impactan en la tolerancia al ejercicio.

Los expertos reconocen las limitaciones metodológicas relacionadas con el diseño retrospectivo y la exclusión de sujetos con enfermedades que impedían la realización de una prueba de esfuerzo. De todas maneras, concluyen que el valor máximo de VO_2 y la escala de HFSS representan parámetros de valor pronóstico en los ancianos con IC, incluso en los enfermos con alteraciones de la función diastólica.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resiic.php/104598

4 - Miocarditis

Cooper L

Institucion : Mayo Clinic, Rochester, EE.UU.

[Myocarditis]

New England Journal of Medicine 360(16):1526-1538, Abr 2009

Descripción de los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las miocarditis agudas, con énfasis en los mecanismos patogénicos y en las nuevas alternativas de tratamiento.

La miocarditis es una enfermedad que se presenta con gran variedad de síntomas que oscilan entre el dolor precordial con disnea leve de resolución espontánea hasta el *shock* cardiogénico. En gran parte de los casos, la miocarditis se atribuye a infecciones virales, si bien se han descrito también causas no infecciosas. La secuela a largo plazo más importante es la miocardiopatía dilatada, la cual se asocia con insuficiencia cardíaca (IC). En este contexto, el autor se propuso la revisión acerca de la evaluación y el tratamiento de los pacientes con sospecha de miocarditis.

Clinica y etiología

De acuerdo con los criterios diagnósticos de Dallas, la definición de miocarditis incluye la presencia de un infiltrado inflamatorio celular con necrosis de los miocitos o sin ella. Sin embargo, estos criterios se encuentran limitados por la variabilidad en su interpretación y la falta de valor pronóstico. En cambio, se considera que los criterios que se basan en parámetros inmunológicos son más sensibles y guardan relación con el pronóstico. Del mismo modo, las imágenes por resonancia magnética nuclear (RMN) de la miocarditis se correlacionan con los resultados del examen histológico. En virtud de la ausencia de recomendaciones relacionadas con los estudios invasivos, se sugiere realizar la biopsia endomiocárdica (BE) solamente ante la sospecha de enfermedades con tratamiento específico. De esta manera, en función de los criterios clínicos y patológicos puede distinguirse entre la miocarditis linfocítica fulminante, en general de buen pronóstico, y la miocarditis linfocítica aguda, que se asocia con mayores tasas de trasplante cardíaco y mortalidad. Aun así, el autor recuerda que ambas formas de la enfermedad tienen una baja prevalencia, por lo cual la información relacionada con el pronóstico y la supervivencia se limita a un número pequeño de pacientes.

En general, las miocarditis agudas se diagnostican como una miocardiopatía dilatada de origen no isquémico que surge en un sujeto con síntomas de semanas a meses de evolución. De todos modos, la enfermedad puede manifestarse con arritmias auriculares o ventriculares, bloqueo cardíaco completo o un síndrome que se asemeja al infarto agudo de miocardio (IAM). Se describe la aparición de fatiga, menor tolerancia al ejercicio, palpitaciones, dolor precordial y síncope. Por otra parte, existe una gran variabilidad en la prevalencia de las manifestaciones prodrómicas virales que se asocian de manera clásica con la miocarditis.

En la mayor parte de las casuísticas se observa un predominio de la enfermedad en pacientes de sexo masculino, que se atribuye a los efectos sobre el sistema inmune de las variaciones hormonales naturales en las mujeres. En cuanto a los niños, en general la presentación es más abrupta que en los adultos.

La mayor parte de los enfermos que se presentan con miocardiopatía dilatada aguda tienen una evolución moderada que se resuelve a corto plazo y sin secuelas. De todos modos, algunos parámetros parecen asociarse con un mayor riesgo, en especial aquellas formas poco frecuentes que se vinculan con otras enfermedades, como el timoma, las enfermedades autoinmunes o la sarcoidosis. En este contexto, el autor advierte que no se conoce con exactitud la incidencia de miocarditis en la población general, en especial debido a las dificultades para interpretar los datos serológicos epidemiológicos y a la baja aceptación de la BE como método diagnóstico. Sin embargo, se señala que en el tejido cardíaco de los sujetos con miocardiopatía dilatada crónica es más frecuente la presencia de genoma viral que en las muestras de individuos con miocardiopatías de causa isquémica o valvular. Por lo tanto, el investigador sugiere que la miocarditis viral puede constituir un proceso de alto impacto en la población general y representa una causa importante de muerte súbita y de cardiopatía dilatada en la niñez.

La miocarditis viral o posviral es la principal etiología de la miocardiopatía dilatada aguda y crónica. Entre los virus vinculados con la enfermedad se destacan el Coxsackie B (VCB), los adenovirus, el parvovirus B19, el citomegalovirus, el herpesvirus tipo 6 y los virus Epstein-Barr y de la hepatitis C. Incluso en una publicación reciente se señala que hasta el 40% de los sujetos que fallecieron como consecuencia de un IAM presentaban signos de infección activa por VCB.

Entre otros agentes infecciosos relacionados con la aparición de miocardiopatía aguda o crónica se incluyen *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Trypanosoma cruzi* (causante de la enfermedad de Chagas) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En los sujetos infectados por el VIH, la miocarditis puede atribuirse a la inhibición de la contractilidad cardíaca por la glucoproteína 120, así como a coinfecciones o al tratamiento antirretroviral. Asimismo, la hipersensibilidad a diversos fármacos (anticonvulsivos, antibióticos, antipsicóticos) es otro factor etiológico asociado con esta enfermedad.

Por otra parte, la miocarditis eosinofílica se vincula con el síndrome de Churg-Strauss, la fibrosis endomiocárdica de Löffler y las infecciones por parásitos unicelulares o multicelulares. Esta variante provoca IC, en el contexto de trombosis endocárdica y de fibrosis endomiocárdica y valvular. En cuanto a la miocarditis de células gigantes, se presenta en asociación con diversos procesos autoinmunes y se caracteriza por su evolución poco favorable. Del mismo modo, la miocarditis secundaria a sarcoidosis se vincula con arritmias ventriculares y con bloqueos cardíacos de segundo o de tercer grado.

En otro orden, el autor manifiesta que la miocarditis puede ocurrir en un paciente con otras afecciones cardíacas y

desencadenar un mayor deterioro en sujetos con miocardiopatía hipertrófica preexistente. Además, una elevada proporción de individuos con displasia arritmogénica del ventrículo derecho tienen también miocarditis asociada.

Patogenia

En los modelos de experimentación con cultivos celulares o con roedores, los virus parecen ingresar a los miocardiocitos por medio de receptores o correceptores específicos. De este modo, la infección por el VCB parece depender de un factor de aceleración y decaimiento de estos correceptores, así como de otras variables como las alteraciones en el genoma viral o la deficiencia de selenio. En este contexto, el autor señala que se necesita una mayor comprensión de los factores genéticos y ambientales que modifican la virulencia de los virus causantes de miocarditis.

Tanto los virus como la proteína M de los estreptococos y otras moléculas pueden inducir una respuesta inmune innata que involucra, entre otros, a los receptores tipo *toll* (RTT). La aparición de miocarditis se asocia con la presencia de la proteína MyD88, vinculada con los procesos de señales intracelulares en las células dendríticas. La infección por VCB incrementa la expresión de los RTT en los macrófagos, la maduración de las células presentadoras de antígenos y la producción de citoquinas por los linfocitos T, la cual se vincula con la aparición de miocarditis. Los linfocitos T CD4+ representan importantes mediadores de la lesión cardíaca en modelos experimentales de miocarditis autoinmune, por lo cual se conjetura que el tratamiento dirigido contra estas células podría ser útil en los seres humanos con miocardiopatías provocadas por fenómenos autoinmunes. Por otra parte, los linfocitos T CD4+ en general se encuentran bajo el control de una subpoblación de linfocitos T reguladores, los que no han sido estudiados todavía en modelos humanos de miocarditis.

Dado que tanto la proteína M estreptocócica como el VCB comparten algunos epitopes con la miosina, se especula que esta proteína estructural cardíaca representa una fuente de antígenos para estimular la inflamación crónica en el proceso autoinmune. De todos modos, la presencia de autorreactividad es frecuente durante la respuesta inmune normal, por lo cual debe investigarse si los autoanticuerpos cardíacos forman parte de la patogénesis de la miocardiopatía en estos sujetos. Por otro lado, se ha demostrado la presencia de lesiones cardíacas durante la infección por enterovirus que parecen independientes de las reacciones autoinmunes. Algunas proteasas virales, como la distrofina, pueden metabolizar proteínas de las células del hospedero y desencadenar miocardiopatía. Asimismo, la persistencia de fragmentos del genoma del VCB en el miocardio podría vincularse con un estado de infección cardíaca crónica no citolítica que puede explicar la miocardiopatía dilatada crónica en ausencia de miocarditis activa.

Diagnóstico

Si bien los marcadores de lesión cardíaca sólo se elevan en un pequeño porcentaje de los pacientes con miocarditis, resultan útiles para confirmar el diagnóstico. La troponina I tiene una elevada especificidad, pero una baja sensibilidad, aunque su concentración plasmática se incrementa con más frecuencia que la de la fracción MB de la creatina quinasa.

En la presentación aguda de la enfermedad, en el electrocardiograma (ECG) se observa taquicardia sinusal con alteraciones inespecíficas del segmento ST y la onda T. Este



método permite diagnosticar también los casos de pericarditis que acompañan a la miocarditis. Sin embargo, en ocasiones los cambios se asemejan a los producidos por un IAM, como la elevación o la depresión del segmento ST y la presencia de ondas Q patológicas. De este modo, se estima que la sensibilidad del ECG para la miocarditis es de sólo el 47%.

El ecocardiograma es una técnica útil para descartar otras causas de IC, ya que no se describen signos específicos de miocarditis aguda. Entre los hallazgos sugestivos de la enfermedad se mencionan el incremento de la esfericidad y del volumen ventricular, mientras que el deterioro de la función del ventrículo derecho parece representar un factor predictivo de mayor mortalidad.

La RMN se utiliza de modo creciente para el diagnóstico de la miocarditis aguda, ya que permite identificar la región más apropiada para una eventual BE. De todos modos, el autor señala que la BE sólo se considera esencial ante la sospecha de miocarditis fulminante o de células gigantes, ya que la utilidad de este procedimiento en otras circunstancias no se ha establecido con precisión.

Tratamiento

De acuerdo con el investigador, el aspecto más importante del tratamiento de los pacientes con miocarditis es la terapia de sostén de la función ventricular izquierda, por medio de la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos y oxígeno. Otras medidas, como el soporte mecánico de la circulación, se aplican en la fase previa a la recuperación o al trasplante. De todos modos, sólo se dispone de estudios con animales en relación con un tratamiento específico de la IC inducida por miocarditis. En función de estos resultados, se propone que el esquema terapéutico de estos sujetos es similar al que se recomienda de modo general para todas las causas de IC. De la misma manera, se sugiere que el tratamiento de las arritmias vinculadas con la enfermedad se realice de modo convencional.

En cambio, el uso de medidas específicas como los antivirales se limita a las experiencias con animales o a casuísticas con un pequeño número de casos. Por otra parte, el diagnóstico de la miocarditis aguda puede ocurrir semanas después de la infección viral, circunstancia en la cual los beneficios de un tratamiento específico antiviral parecen reducirse. Por el contrario, el interferón beta parece representar una herramienta útil en la miocardiopatía dilatada viral estable en etapa crónica. La administración de inmunoglobulinas intravenosas se asoció con efectos favorables en modelos de laboratorio, si bien no se recomienda su utilización rutinaria en los seres humanos debido a la falta de información rigurosa.

No se demostró un resultado positivo con el uso de inmunosupresores en enfermos con miocarditis aguda. Se conjetura que estos fármacos pueden ser utilizados en las formas crónicas moderadas o graves de la enfermedad, en ausencia de mejoría con la administración de un tratamiento convencional óptimo. Se encuentran en fase de investigación otros medicamentos con efecto inmunomodulador o vinculados con la inmunoadsorción.

Conclusiones

El experto destaca la creciente utilidad de la RMN como forma de diagnóstico de la enfermedad, si bien reconoce que se requiere una mayor validación de los métodos no invasivos para identificar la miocarditis. La detección de ARN mensajero y de marcadores proteicos en sangre periférica constituye una alternativa promisoriosa en fase de investigación, al igual que el tratamiento dirigido en función de la presencia o ausencia de marcadores virales en las formas crónicas.

Resultan necesarios futuros estudios en los que se perfeccionen las pruebas para el diagnóstico y se seleccionen posibles tratamientos específicos.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/104580

5 - La Endotelina y la Circulación Sistémica

Rubin L

University of California, La Jolla, EE.UU.

[Endothelin and the Systemic Circulation]

Journal of the American College of Cardiology

53(15):1318-1319, Abr 2009

Los antagonistas de la endotelina 1 tendrían utilidad terapéutica en los pacientes con episodios de hipoxia intermitente secundaria a diversas etiologías.

La endotelina 1 (ET-1) es una sustancia producida por las células endoteliales en respuesta a diversos estímulos; es un vasoconstrictor potente y promueve el crecimiento vascular. La investigación del papel fisiopatológico de la ET-1 en distintas enfermedades como la hipertensión arterial (HTA) sistémica, la insuficiencia cardíaca congestiva, el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales de la esclerodermia, la hipertensión pulmonar y la fibrosis pulmonar idiopática se vio facilitada por la aparición de los antagonistas de los receptores de la ET-1. Estos agentes sólo han demostrado su utilidad terapéutica en las dos últimas enfermedades mencionadas; tanto el bosentano, antagonista de los receptores de ET-A y de ET-B, como el ambrisentán, de acción más selectiva sobre los ET-A, han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA).

Los investigadores que realizaron el experimento aquí presentado señalan que bajo ciertas circunstancias, como la hipoxia intermitente en el contexto de una predisposición a la HTA, la ET-1 ejerce efectos más significativos en la circulación sistémica. El escenario clínico elegido por los autores para estudiar estos efectos fue el síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS), y sugieren la posible utilidad de los agentes mencionados en esta entidad.

Métodos

La experiencia consistió en exponer un grupo de ratas espontáneamente hipertensas y otro de control a episodios de hipoxia intermitentes con el objeto de simular las apneas padecidas por los pacientes con SAOS grave y no controlado; encontraron que las ratas hipertensas presentaron mayores niveles de presión arterial y vasorreactividad coronaria junto con mayor expresión de la ET-1 y del factor 1 de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1, por su sigla en inglés); estos hallazgos no se observaron en las ratas del grupo control. Estas respuestas vasculares incrementadas fueron bloqueadas por la administración de bosentano. Los investigadores sugieren que la expresión de HIF-1 mediaría el aumento en la de ET-1 en este modelo de experimentación.

Discusión

El SAOS contribuye a la morbilidad y mortalidad cardiovasculares mediante sus efectos sobre la HTA y la insuficiencia cardíaca congestiva. Si bien la reducción de peso y del consumo de alcohol y sedantes son efectivos como parte del tratamiento de esta entidad, a veces no son suficientes; la

ventilación con presión positiva continua nocturna suele ser útil para revertir los episodios de hipoxia y los subsiguientes eventos cardiovasculares, a pesar de su incomodidad, si bien gracias a los avances tecnológicos esta modalidad de tratamiento es más aceptable para los pacientes en la actualidad. La terapia con los antagonistas de los receptores de ET-1 podría resultar de interés en aquellos pacientes que persisten con comorbilidades cardiovasculares pese al tratamiento mencionado, ya que en los demás su alto costo y toxicidad constituyen grandes desventajas frente a la ventilación con presión positiva. Tal vez sería más adecuado evaluar la efectividad de estos agentes en otras condiciones en las que la hipoxia intermitente coexiste con la enfermedad vascular periférica, especialmente en la población añosa con enfermedad pulmonar obstructiva crónica relacionada con el hábito de fumar e HTA sistémica o enfermedad cardíaca aterosclerótica, aunque la extrapolación de los hallazgos de los investigadores a estas entidades conlleva sus limitaciones.

Los experimentos descritos respaldan una relación entre el HFI-1 y la ET-1 en un escenario relacionado pero no idéntico al presente en los seres humanos con SAOS. Se desconoce si esto implica una nueva utilidad de los antagonistas de los receptores de ET, pero aporta fundamentos para analizar los efectos de estos fármacos en poblaciones en las que se necesitan nuevas estrategias terapéuticas.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104657

6 - LDL Oxidada, Lipoproteína(a) y Otros Factores de Riesgo Emergentes en el Infarto Agudo de Miocardio (Estudio FORTIAM)

Gómez M, Valle V, Marrugat J y colaboradores

Universitat Autònoma de Barcelona; Hospital Germans Trias i Pujol; Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Barcelona, España

[LDL Oxidada, Lipoproteína(a) y Otros Factores de Riesgo Emergentes en el Infarto Agudo de Miocardio (Estudio FORTIAM)]

Revista Española de Cardiología 62(4):373-382, Abr 2009

La prevalencia de infarto de miocardio en ausencia de factores de riesgo clásicos es baja. Algunas fracciones del perfil lipídico parecen asociarse con una peor evolución.

El número de pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) en ausencia de factores de riesgo (FR) reconocibles es reducido. Sin embargo, en un reciente metanálisis de 14 estudios clínicos, este porcentaje alcanzó al 15.4% de las mujeres y al 19.4% de los varones. De este modo, si bien los FR clásicos forman parte esencial de la patogénesis de la enfermedad coronaria, otros FR emergentes parecen constituir también marcadores de aterosclerosis y de acontecimientos clínicos. Entre estos parámetros se incluyen la proteína C-reactiva (PCR), la lipoproteína A [Lp(a)], el fibrinógeno, la homocisteína y la infección por *Chlamydia pneumoniae*. Asimismo, la lipoproteína de baja densidad oxidada (LDLox) participa de la formación de las placas de ateroma y se ha vinculado con la inestabilidad y extensión de la aterosclerosis de las arterias coronarias.

En este contexto, los autores se propusieron la realización de este estudio con el objetivo de determinar la prevalencia

de IAM en pacientes en los cuales no se identificaron FR clásicos, así como determinar la distribución de los FR emergentes y su importancia en el pronóstico de estos enfermos.

Pacientes y métodos

El ensayo, denominado FORTIAM (Factores Ocultos de Riesgo Tras un Infarto Agudo de Miocardio) incluyó un total de 1 371 sujetos de entre 25 y 74 años, procedentes de 15 unidades coronarias españolas. Se seleccionaron individuos con un primer IAM que fueron internados dentro de las primeras 24 h del inicio de las manifestaciones clínicas y que sobrevivieron al menos durante las 24 h siguientes a su ingreso.

Se definieron como FR clásicos a la dislipidemia, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el tabaquismo activo o la condición de ex fumador de menos de 1 año. En todos los enfermos se obtuvieron muestras de sangre para la determinación centralizada de las concentraciones de fibrinógeno, glucemia, colesterol total y unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos, Lp(a), LDLox, PCR, homocisteína y anticuerpos séricos IgG contra *C. pneumoniae*. Se calculó el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) mediante la fórmula de Friedewald. Asimismo, se midieron la presión arterial, la circunferencia de cintura y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El nivel de actividad física se estimó por medio del cuestionario validado *Minnesota Leisure Time Physical Activity* (MLTPA). En una muestra aleatoria (n = 435) se realizó una arteriografía coronaria para determinar el número de vasos con lesiones significativas.

El criterio de valoración principal combinado en el seguimiento a los 6 meses comprendía la muerte de causa cardiovascular, el IAM o la angina inestable, la cual incluía el angor posinfarto y la reinternación por angina.

Todos los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas, con el ajuste por variables de confusión y el cálculo del efecto de cada FR emergente por cada FR tradicional.

Resultados

Los autores señalan que la prevalencia de un primer IAM en ausencia de FR clásicos fue del 13.2% en función del interrogatorio efectuado a los enfermos y del 8% cuando se realizó la medición activa de estos FR. Los participantes sin FR tradicionales eran en promedio 4.3 años mayores que los sujetos con FR clásicos (p < 0.001). Entre los FR convencionales se destacaron por su mayor prevalencia el tabaquismo, la dislipidemia y la hipertensión arterial.

En la población estudiada, la proporción de IAM con elevación del segmento ST o sin ella alcanzó el 77.1% (n = 981) y el 22.9% (n = 293), respectivamente. De los 126 pacientes que habían sido internados con un primer IAM sin FR clásicos, el 21.8% presentó algún acontecimiento cardiovascular durante el seguimiento de 6 meses, sin diferencias significativas en comparación con los sujetos con FR tradicionales. Asimismo, las características clínicas (distribución por sexos, obesidad y perímetro de cintura), el gasto energético, la fracción de eyección y el porcentaje de casos graves según la clasificación de Killip resultaron similares en ambas cohortes. Por otra parte, en los 2 grupos se describieron proporciones similares de pacientes con enfermedad del tronco común o de múltiples vasos, de acuerdo con los resultados de la arteriografía coronaria.

En relación con los FR emergentes, los expertos manifiestan que la prevalencia de valores positivos de los anticuerpos IgG para *C. pneumoniae* fue elevada para ambos grupos, si bien no se observaron diferencias de significación estadística (p = 0.423). Del mismo modo, los promedios de las

concentraciones de Lp(a), fibrinógeno, homocisteína y PCR resultaron similares en ambas cohortes. En cambio, se verificaron niveles más elevados de LDLox en los sujetos que presentaban al menos 1 FR clásico ($p = 0.01$).

El 93% de la población estudiada completó el período de 6 meses de seguimiento, sin diferencias relacionadas con el pronóstico entre las 2 cohortes. Entre las variables asociadas con un peor pronóstico se señalan la inestabilidad hemodinámica al ingreso y la puntuación de Killip III-IV. Los pacientes con menor fracción de eyección o con compromiso del tronco coronario o de múltiples vasos tenían una tendencia a una peor evolución ($p = 0.285$). Además, los enfermos que presentaron algún acontecimiento durante el seguimiento tuvieron en general un valor más elevado de Lp(a) ($p = 0.076$).

En función de los datos reunidos, los autores aplicaron un modelo de análisis ajustado por los FR clásicos, la edad, el sexo y el uso de estatinas. A tal fin, se dividió a la población en terciles y se estimaron los *hazard ratios* (HR) de los FR emergentes en relación con el pronóstico. Así, los participantes en el tercio superior de las concentraciones de Lp(a) y LDLox presentaron un aumento en el riesgo de acontecimientos dentro de los 6 meses de seguimiento. De este modo, se estableció un umbral de mayor morbimortalidad cardiovascular para estas variables en 60 mg/dl (HR = 1.40) y 74 U/l (HR = 1.48), respectivamente. Se destaca que el efecto de estos parámetros fue mutuamente independiente ($r^2 = 0.001$, $p = 0.31$).

Discusión

Los autores señalan que la prevalencia de un primer IAM en sujetos sin FR clásicos es de sólo el 8% cuando se lleva a cabo la medición precisa de dichos FR. Dado que la proporción calculada en base a los antecedentes alcanzó el 13%, se atribuye la diferencia a la falta de conocimiento por parte de los enfermos, por un lado, o a la falta de determinación adecuada de los FR convencionales antes del ingreso. Estos porcentajes coinciden con los de otras publicaciones previas y parecen confirmar que el índice de individuos con IAM sin FR clásicos es bajo.

Dado que los pacientes sin FR tradicionales eran de mayor edad, se postula como explicación la menor prevalencia de tabaquismo entre los enfermos de edad más avanzada. El hábito de fumar fue el FR más observado en los participantes más jóvenes.

Se observó una elevada proporción de serologías positivas para *C. pneumoniae*, en coincidencia con artículos previos en los que se identificó este germen en las placas de ateroma. Sin embargo, no se ha logrado demostrar aún la utilidad de los antibióticos para disminuir la progresión de la enfermedad coronaria. En otro orden, la asociación con la Lp(a) coincide con los resultados de otras publicaciones, donde se afirma que esta fracción de lípidos se correlaciona con la cardiopatía coronaria de manera independiente.

De todas formas, los autores reconocen que el valor pronóstico de los FR emergentes es motivo de debate. En el presente estudio, sólo la Lp(a) y la LDLox se vincularon de modo independiente con el pronóstico de los sujetos con IAM de bajo riesgo en un plazo de 6 meses. La LDLox es uno de los factores necesarios para la formación de la placa coronaria, cuya extensión y gravedad se correlaciona con los niveles elevados de esta molécula. Dado que el uso de estatinas se vincula tanto con efectos antioxidantes como con la disminución de la concentración de los fosfolípidos asociados con la apolipoproteína B-100, se realizó el ajuste estadístico de los niveles de LDLox en función del tratamiento hipolipemiente. En cuanto a la Lp(a), se la ha asociado con la presencia y extensión de la enfermedad coronaria en virtud de su actividad quimiotáctica e inhibitoria de la trombólisis.

En cambio, la concentración de PCR fue similar tanto en enfermos con FR clásicos como sin ellos. Asimismo, no fue posible demostrar una correlación entre los niveles de PCR y el pronóstico de los sujetos con IAM. Los autores presumen que la falta de poder predictivo de este parámetro puede atribuirse a la exclusión de los pacientes que fallecieron durante las primeras 24 h de la internación. En cuanto al fibrinógeno y a la homocisteína, no se verificó su elevación en los individuos sin FR clásicos y no se confirmó un vínculo con el pronóstico de estos sujetos.

Conclusiones

Los expertos reconocen como limitación de la interpretación del estudio la exclusión de los pacientes que fallecieron en las primeras 24 h. No obstante, remarcan que el registro de los FR en un sujeto con IAM no puede basarse sólo en los datos de la historia clínica, sino que se requiere una medición activa. En este contexto, destacan que la proporción de individuos con IAM en ausencia de FR clásicos es muy baja y el pronóstico de este subgrupo es similar al de los enfermos con IAM y FR convencionales. Pese a que ninguno de los FR emergentes se asoció con una mayor prevalencia en los pacientes sin FR clásicos, los niveles elevados de Lp(a) y LDLox se relacionaron con un peor pronóstico en forma independiente de la presencia de FR convencionales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104575

7 - Las Apolipoproteínas y el Pronóstico a Largo Plazo en los Pacientes con Enfermedad Coronaria

Benderly M, Boyko V, Goldbourt U

Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel

[*Apolipoproteins and Long-Term Prognosis in Coronary Heart Disease Patients*]

American Heart Journal 157(1):103-110, Ene 2009

Tanto las fracciones de colesterol unido a las lipoproteínas como las apolipoproteínas asociadas representan variables predictivas de eficacia comparable para estimar la mortalidad a largo plazo en la enfermedad coronaria.

El metabolismo de los lípidos y de las lipoproteínas constituye un aspecto esencial en la patogénesis de la aterosclerosis. En particular, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es un reconocido factor de riesgo y, en consecuencia, uno de los objetivos principales del tratamiento en pacientes con enfermedad coronaria (EC). Posteriormente, a partir de las recomendaciones del *Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program* (ATP-III) se identificó al colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) como una variable vinculada de modo más exacto con el riesgo cardiovascular. A su vez, revisten particular interés las apolipoproteínas (Apo), en particular la Apo B, la cual forma parte de las partículas aterogénicas del colesterol no HDL (lipoproteínas de baja densidad, de densidad intermedia, de muy baja densidad y lipoproteína A). De este modo, tanto la Apo B como la Apo A-I y su distribución proporcional se consideran indicadores más precisos de riesgo cardiovascular. De todos modos, la mayor parte de los estudios comparativos han sido efectuados en individuos sanos. Los autores se propusieron en este ensayo evaluar la asociación entre el colesterol unido a lipoproteínas y

las Apo con la mortalidad a largo plazo en sujetos de ambos sexos con EC.

Pacientes y métodos

Un total de 15 524 individuos con EC de entre 45 y 74 años habían sido seleccionados para su participación en el estudio *Bezafibrate Infarction Prevention* (BIP) entre febrero de 1990 y octubre de 1992. En aquel ensayo aleatorizado y controlado con placebo se había investigado el impacto del tratamiento con bezafibrato sobre el riesgo de eventos recurrentes y de mortalidad. Se dispuso de los datos relacionados con los lípidos plasmáticos y las Apo de 6 814 participantes del estudio BIP. Por otra parte, se obtuvo información sobre la mortalidad a largo plazo de estos enfermos de los registros poblacionales de Israel.

Se excluyeron los 1 513 pacientes que recibieron bezafibrato después de la distribución aleatoria en el estudio original. En consecuencia, la población final de análisis incluyó 5 096 sujetos (1 516 personas que habían recibido placebo en el estudio BIP y 3 580 que no habían sido seleccionadas por no cumplimentar los criterios de inclusión o por su rechazo a participar en el ensayo).

Los datos reunidos fueron procesados estadísticamente. Con esa finalidad, se llevó a cabo el análisis multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox para ambos sexos y se consideraron como parámetros la edad, el antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), la diabetes, la clasificación funcional por clases de la *New York Heart Association*, la presencia de enfermedad arterial periférica, el tabaquismo y la glucemia.

Resultados

La población estudiada estaba integrada por 4 472 varones y 624 mujeres con EC. En promedio, las mujeres eran de mayor edad, presentaban valores más elevados de índice de masa corporal, una menor probabilidad de antecedentes de IAM y mayor prevalencia de diabetes, hipertensión arterial o peor clase funcional en comparación con los varones ($p < 0.001$ para todas las variables). Por el contrario, el antecedente de tabaquismo fue significativamente más frecuente en los pacientes de sexo masculino ($p < 0.001$).

Del mismo modo, se observaron diferencias relacionadas con el perfil de lípidos entre ambos sexos. Así, la media de la concentración de colesterol total resultó más elevada en las mujeres, al igual que los niveles de HDLc, colesterol no HDL, Apo A-I ($p < 0.001$ para todos estos parámetros) y Apo B ($p = 0.05$). En cambio, el cociente entre las partículas aterogénicas y las no aterogénicas (colesterol no HDL en relación con HDLc, o bien Apo B en relación con Apo-AI) fue significativamente menor en las pacientes de sexo femenino ($p < 0.001$).

Los autores destacan que la correlación entre la Apo B y el HDLc alcanzó niveles de magnitud similar entre los varones y las mujeres. No obstante, en los primeros sólo se describió una correlación moderada entre la Apo A-I y el colesterol no HDL, por un lado, y la Apo B y la Apo A-I, por el otro (coeficientes de 0.16 y 0.13, respectivamente). Asimismo, estos parámetros no se correlacionaron entre sí en las mujeres (coeficientes de 0.06 y -0.0003, en orden respectivo).

Por otra parte, los expertos recuerdan que, durante una mediana de seguimiento de 12.3 años, fallecieron el 32% de los varones ($n = 1 439$) y el 34% de las mujeres ($n = 215$). En los sujetos de sexo masculino, los niveles elevados de colesterol no HDL no se asociaron con el incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas. No obstante, las altas concentraciones de Apo B se relacionaron con una moderada elevación del índice de mortalidad, el cual oscilaba entre 27.7 casos por cada 1 000 pacientes al año en el tercio inferior de Apo B y 31.8 casos por

cada 1 000 pacientes al año en el tercio superior. Se estimó para este parámetro un *hazard ratio* (HR) = 1.15, si bien se reconoce que este valor presenta cierta atenuación como consecuencia del fenómeno de regresión a la media.

Con el descenso del HDLc se verificó un incremento asociado de la mortalidad ajustada por la edad con un HR = 1.34. Los investigadores remarcan que la Apo A-I se asoció con una tendencia similar, con una separación más importante de las curvas de mortalidad a lo largo del período de seguimiento ($p = 0.0002$). Además, el riesgo asociado con los cocientes entre el colesterol no HDL y el HDLc, por un lado, y entre la Apo B y la Apo A-I, por el otro, se estimó en un HR = 1.31 y HR = 1.24, respectivamente.

En relación con las mujeres, los autores manifiestan que la tasa de mortalidad en los tercios más elevados de colesterol no HDL, Apo B y de los cocientes colesterol no HDL/HDLc y Apo B/Apo A-I fueron mayores que en los varones. De la misma manera, los índices de mortalidad alcanzaron valores más altos en los tercios más bajos de HDLc y Apo A-I.

De este modo, los expertos aplicaron modelos de análisis multivariado para comparar los HR en ambos sexos. En este contexto, señalan que no se observaron diferencias entre los resultados obtenidos con las distintas subfracciones del colesterol en relación con aquellos logrados con las correspondientes Apo. Asimismo, con el objetivo de evaluar el impacto de los cambios en estos parámetros durante el seguimiento, se repitieron las determinaciones en el subgrupo de varones incluidos en el grupo placebo del estudio BIP. De acuerdo con las mediciones efectuadas después de 1, 4 y 7 años, se verificó que los riesgos relativos para el colesterol no HDL, la Apo B, el HDLc y la Apo A-I fueron respectivamente de 0.94, 1.04, 1.30 y 1.19. De todos modos, por medio de la aplicación de este modelo de análisis en el subgrupo de varones fallecidos por causas cardiovasculares (EC o accidente cerebrovascular) durante una mediana de 7.4 años, no se obtuvieron diferencias de significación entre los lípidos y sus correspondientes lipoproteínas.

Discusión

Los autores afirman que el colesterol unido a las lipoproteínas y sus correspondientes Apo se asocian moderadamente con la mortalidad en los sujetos con EC. Estos resultados fueron similares tanto para los varones como las mujeres, a pesar de las diferencias en las características iniciales del perfil lipídico entre ambos grupos. Destacan además que, en las 2 cohortes, las lipoproteínas antiaterogénicas (HDLc, Apo A-I) tuvieron un mayor valor predictivo sobre la mortalidad por todas las causas a largo plazo, en comparación con las formas aterogénicas (colesterol no HDL, Apo B). Sin embargo, en el cálculo de mortalidad cardiovascular realizado durante un período más breve entre los varones, los resultados fueron similares para ambas subfracciones. Se especula que estas diferencias entre la mortalidad por todas las causas y la de origen cardiovascular pueden atribuirse ya sea a una atenuación de la asociación de la mortalidad general o bien al azar.

Por otra parte, los cocientes entre el colesterol no HDL y el HDLc, por un lado, y la Apo B y la Apo A-I, por el otro, se asociaron con la mortalidad de un modo similar al de cada variable por separado. Los cocientes más reducidos que se obtuvieron en las mujeres se correlacionaron con un menor perfil aterogénico en comparación con los varones. Los expertos manifiestan que no se dispone de otros ensayos en los cuales estos índices hayan sido evaluados en pacientes con EC, si bien en sujetos sanos se ha verificado que la relación Apo B/Apo A-I tiene un mayor valor predictivo para la enfermedad cardiovascular.

En este contexto recuerdan que el potencial aterogénico de las lipoproteínas depende de su contenido total de colesterol y del número de partículas, el cual puede medirse por medio de la concentración de las Apo. En consecuencia, pueden existir diferencias atribuidas a las modificaciones en las concentraciones de una de estas moléculas en función de los niveles de las restantes. De acuerdo con publicaciones anteriores, estas diferencias parecen más importantes en los individuos de riesgo intermedio, por lo cual la determinación de las Apo podría ser más útil que la de los lípidos tradicionales en este subgrupo de enfermos. Asimismo, la medición de las Apo no requiere una estandarización internacional ni el ayuno de los pacientes. Además, la Apo B puede determinarse en forma directa, sin necesidad de su cálculo por medio de una fórmula, y resulta un parámetro confiable en los individuos con hipertrigliceridemia.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones metodológicas, entre las que se destaca la falta de información sobre los efectos de las estatinas, no disponibles en el momento de la recolección de los datos, los expertos destacan que las fracciones del colesterol y sus Apo asociadas constituyen variables predictivas comparables de la mortalidad a largo plazo de los pacientes con EC. Como consecuencia de las ventajas técnicas de la determinación de las Apo en relación con la medición de las fracciones de lípidos, concluyen que las Apo representan una alternativa aceptable para evaluar el riesgo de mortalidad en estos enfermos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103332

8 - Eficacia y Seguridad de la Enoxaparina en Comparación con la Heparina No Fraccionada para la Prevención del Tromboembolismo Venoso después del Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo (estudio PREVAIL): Una Comparación de Diseño Abierto y Aleatorizado

Sherman D, Albers G, Pineo G y colaboradores

University of Texas Health Science Center, San Antonio; Stanford University Medical Center, Palo Alto, EE.UU.; University of Calgary, Calgary, Canadá

[The Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin for the Prevention of Venous Thromboembolism After Acute Ischaemic Stroke (PREVAIL Study): An Open-Label Randomised Comparison]

Lancet 369(9570):1347-1355, Abr 2007

En función de los beneficios clínicos y de la conveniencia de una única aplicación diaria, la enoxaparina parece la alternativa de elección para la trombopprofilaxis en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

El accidente cerebrovascular (ACV) es un problema de salud pública de importancia creciente, con una prevalencia anual estimada de 15 millones de casos a nivel mundial. Se considera que el ACV es la tercera causa de mortalidad y la principal de discapacidad en los adultos. El tromboembolismo venoso (TEV) constituye una complicación frecuente pero prevenible del ACV y se asocia con mayores índices de mortalidad y de morbilidad a largo plazo. Se estima que el riesgo de TEV en los sujetos con ACV es similar

al de los pacientes sometidos a una cirugía mayor. En ausencia de profilaxis, se calcula que la incidencia de tromboembolismo venoso profunda (TVP) y de embolia pulmonar se acerca al 75% y 20%, respectivamente. Por consiguiente, se ha recomendado la trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o con heparina no fraccionada (HNF) en estos individuos. La decisión para establecer una de estas estrategias terapéuticas se fundamenta en lograr la máxima reducción posible del riesgo de TEV, con la mínima posibilidad de provocar hemorragias. Los estudios comparativos disponibles entre HNF y HBPM incluyen en general un pequeño número de participantes. En algunos metanálisis se ha sugerido que las HBPM a bajas dosis brindan el mayor beneficio en cuanto al riesgo de TEV, sin una mayor probabilidad de hemorragias intracraneales o extracraneales. No obstante, los esquemas de profilaxis antitrombótica son variables, como consecuencia de las incertidumbres de los profesionales. En este contexto, los autores se propusieron la realización de un ensayo aleatorizado, a gran escala, en el cual compararon la eficacia y la seguridad de la enoxaparina (una HBPM) y de la HNF para la profilaxis del TEV en individuos con ACV isquémico.

Pacientes y métodos

Se incluyeron enfermos adultos con diagnóstico de ACV isquémico confirmado mediante neuroimágenes, con imposibilidad para la deambulación debido a compromiso de la motricidad. Se definieron entre los principales criterios de exclusión: TEV o hemorragia al inicio del protocolo; antecedentes de hemorragia intracraneal, trombocitopenia inducida por enoxaparina o HNF, endocarditis infecciosa o prótesis valvular cardíaca; hipersensibilidad a los medios de contraste yodados; tratamiento con trombolíticos en las 24 h previas; alteraciones de la hemostasia; cirugía o traumatismo de gravedad en los 3 meses previos; embarazo o lactancia.

Los participantes se estratificaron de acuerdo con la *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) en pacientes con ACV grave (NIHSS mayor o igual a 14 puntos) o sin ACV grave (NIHSS menor de 14 puntos). Dentro de las 48 h del inicio de los síntomas, se dividió de modo aleatorio a los enfermos para recibir por vía subcutánea durante 10 días 40 mg de enoxaparina en una única dosis diaria, o bien 5 000 unidades de HNF cada 12 h. Se consideró como criterio de valoración principal a la incidencia acumulativa de TEV, definida como la combinación de casos de TVP (con síntomas o sin ellos) y de embolia de pulmón sintomática o mortal hasta el día 14 del protocolo. Se efectuó en todos los participantes una venografía bilateral con contraste al final del período de estudio y se confirmó la presencia de TVP con ecografía. El diagnóstico de embolia pulmonar se realizó por medio de gammagrafía de ventilación y perfusión, tomografía computarizada helicoidal o angiografía pulmonar.

Entre los criterios secundarios de valoración se mencionan la confirmación objetiva de TEV y la recurrencia de ACV en un lapso de 30, 60 y 90 días posteriores al inicio del protocolo, así como la progresión del ACV en términos de la escala NIHSS. Por otra parte, se definieron como criterios principales de seguridad la presencia de hemorragia intracraneal sintomática, de hemorragia extracraneal grave y la mortalidad por todas las causas hasta 48 h después del tratamiento. Entre los criterios secundarios se consideraron la hemorragia extracraneal leve, la trombocitopenia y los efectos adversos.

Todos los datos reunidos se procesaron estadísticamente. Se definió como población para el análisis de eficacia a todos

los sujetos distribuidos de modo aleatorio que habían recibido al menos una dosis del fármaco asignado, con confirmación de TEV o con al menos una prueba para el diagnóstico de TEV durante el lapso del estudio. El criterio de valoración principal se evaluó con un modelo por protocolo, mientras que en el análisis de seguridad se incluyó a todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de medicación.

Resultados

Un total de 1 762 sujetos con ACV isquémico agudo, procedentes de 200 centros de salud de 15 países, se distribuyeron de manera aleatoria entre agosto de 2003 y abril de 2006. Después de la exclusión de algunos enfermos que no recibieron la medicación, se incluyeron 1 096 pacientes en la evaluación del criterio principal de valoración.

Entre los individuos en quienes se realizó el análisis de eficacia, la media de la duración de la tromboprolifaxis fue de 10.5 días. La proporción de participantes que recibió aspirina u otros fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria resultó similar en ambos grupos.

La aplicación de enoxaparina se asoció con una disminución de la frecuencia de TEV a los 14 días del tratamiento, en comparación con la administración de HNF, con una reducción del riesgo relativo (RR) del 43%. Estos resultados se verificaron también en el análisis por protocolo (RR = 0.56, $p = 0.0001$). Asimismo, la reducción del riesgo de TEV asociada con la HBPM se mantuvo hacia los días 30, 60 y 90 del tratamiento ($p < 0.0001$ en las 3 etapas). Del mismo modo, los expertos afirman que la reducción del riesgo de TEV asociada con la profilaxis con enoxaparina se vinculó con la totalidad de los casos de TVP y también para las formas proximales de la enfermedad (reducción del RR de 43% y 53%, respectivamente), con un descenso no significativo en el riesgo de embolia pulmonar. La incidencia de TEV sintomático fue similar para ambos grupos en los días 14 ($p = 0.096$), 30 ($p = 0.62$), 60 ($p = 1.0$) y 90 ($p = 0.50$) del estudio.

Los investigadores señalan que la prevalencia de TEV resultó más elevada entre los enfermos con ACV grave, según la puntuación en la escala NIHSS. En comparación con el uso de HNF, la enoxaparina se asoció con una reducción de la frecuencia de TEV tanto en los pacientes con ACV grave (RR = 0.55, $p = 0.0036$) como en aquellos con una puntuación de NIHSS < 14 (RR = 0.59, $p = 0.0043$).

En relación con la aparición de todas las formas de hemorragia hasta 48 h después de la finalización del esquema de profilaxis, los autores describen una frecuencia similar para ambos grupos. Del mismo modo, no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de hemorragia intracraneal sintomática para ambas cohortes. Sin embargo, las hemorragias extracraneales graves fueron más frecuentes entre los individuos que recibieron enoxaparina ($p = 0.015$). De todas maneras, señalan que la incidencia de hemorragias de relevancia clínica resultó baja en ambos grupos, sin diferencias entre las cohortes en términos de frecuencia y de mortalidad. Se destaca que la prevalencia de hemorragias en general fue superior en los sujetos con una puntuación de NIHSS mayor o igual a 14.

En otro orden, la tasa de mortalidad en los días 14 y 90 del protocolo de estudio fueron similares en los pacientes que recibieron enoxaparina y HNF. De acuerdo con el análisis de las curvas de Kaplan-Maier, no se verificaron diferencias en la supervivencia de los integrantes de ambas cohortes. En coincidencia, los índices de mortalidad no atribuibles a TEV, a hemorragias o a ACV resultaron de magnitud similar en los dos grupos.

Discusión

Los autores aseguran que la administración de 40 mg de enoxaparina por vía subcutánea se vinculó con una mayor eficacia para la prevención del TEV en sujetos con ACV isquémico, en comparación con la aplicación de 5 000 unidades de HNF cada 12 h. Esta diferencia mantuvo un nivel significativo en la reducción del riesgo de TVP proximal y se observó una tendencia no significativa en relación con el riesgo de embolia pulmonar. En este sentido, remarcan la existencia de una importante correlación positiva entre la TVP proximal y el riesgo de TEV sintomático.

Por otra parte, la magnitud de esta reducción del riesgo de TEV se mantuvo por lo menos durante 90 días. Además, la prevalencia de hemorragia intracraneal sintomática resultó similar para ambas cohortes. Si bien la incidencia de hemorragia extracraneal grave fue significativamente superior entre los enfermos que recibieron enoxaparina, esta diferencia no se asoció con un aumento de la mortalidad. Del mismo modo, los expertos señalan que la frecuencia de hemorragias de importancia clínica no difirió entre ambas cohortes.

Por otra parte, a pesar de que la prevalencia de TEV entre los pacientes graves duplicó a la observada en los sujetos con una puntuación de NIHSS < 14 , en ambos casos se confirmó una reducción similar del riesgo con la administración de HBPM o de HNF. Del mismo modo, esta disminución del riesgo se mantuvo al estratificar a los participantes por presencia de diabetes, obesidad, sexo, ACV previo y grupo etario (menores de 65 años, mayores de 75 años, o edad comprendida entre 65 y 75 años). Asimismo, una demora en el inicio de la profilaxis con enoxaparina de hasta 48 h no modificó la reducción del riesgo de TEV, en comparación con la HNF.

De acuerdo a los expertos, estos resultados confirman la información obtenida en publicaciones anteriores, según la cual las HBPM son tan eficaces o incluso superiores a la HNF cuando se las emplea como profilaxis para la reducción del riesgo de TEV en pacientes con ACV isquémico. No obstante, los autores destacan como diferencia en relación con otros artículos al esquema de dosificación de HNF utilizado. Advierten que la elección de un protocolo de dos dosis diarias se fundamentó en un metanálisis previo, según el cual este esquema se asociaba con una reducción del riesgo de TEV, mientras que la administración de tres dosis al día se vinculaba con un perfil de seguridad menor en comparación con las HBPM.

Conclusiones

Más allá de la limitación estadística relacionada con el diseño abierto del estudio, los autores concluyen que debería preferirse la aplicación de enoxaparina en lugar de la administración de HNF para la tromboprolifaxis de esta población de pacientes de alto riesgo, en virtud de los beneficios clínicos observados y por la conveniencia del uso de una única dosis diaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107576



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

Novedades seleccionadas

9 - Evaluación Funcional no Invasiva en Pacientes con Enfermedad Renovascular

Aparicio L, Boggio G, Waisman G, Romero J

Journal of the American Society of Hypertension 3(1):42-51, Ene 2009

Paralelamente al aumento en el número de ancianos se observa un incremento en la incidencia de enfermedad renovascular. En los ancianos en los que se la encuentra, suele ser aterosclerótica y puede deberse a la hipertensión dependiente de la renina, a una estenosis renal insignificante en un paciente con hipertensión esencial, o a ambas cosas a la vez. Los ancianos, por su parte, suelen presentar una mayor tasa de complicaciones durante de los procedimientos de revascularización, y luego de realizados, que los pacientes más jóvenes. Sin embargo, la cantidad de angioplastias renales ha aumentado considerablemente, y entre 1996 y 2000, la cantidad de procedimientos pasó de 7 600 a 18 520 por año.

Las recomendaciones actuales aconsejan evaluar a cada paciente en particular y no indicar la angioplastia renal a todos, ya que sólo se beneficiarían en forma considerable entre el 25% y el 30% de aquellos con enfermedad renovascular crónica tratados de esa manera. La falta de certezas acerca del tratamiento con angioplastia de la enfermedad renovascular propulsó el inicio de estudios prospectivos aleatorizados como CORAL, ASTRAL y STAR, de los cuales todavía no se conocen los resultados definitivos. Lo antedicho destaca la necesidad de mejorar los métodos no invasivos empleados para la evaluación de la función renal en pacientes con enfermedad renovascular. En esta revisión, los autores describen las técnicas disponibles hasta el momento.

El diagnóstico, la evaluación de la función renal y el tratamiento en pacientes con hipertensión renovascular (HRV) han generado controversia durante años, en parte por la falta de datos acerca de los cambios hemodinámicos intrarrenales, la tasa de filtrado glomerular y la función vascular proximal y distal en el riñón estenótico, en el contralateral o en ambos. Además muchas de las técnicas disponibles para el estudio de la función renal no son aplicables completamente en pacientes con enfermedad renovascular. Por ejemplo, no es posible determinar el *clearance* de cada riñón en forma individual por la mezcla de orina en la vejiga, y el cateterismo de cada uréter por separado aumenta el riesgo de pielonefritis. Por otro lado, hasta el momento no es posible determinar si una estenosis afecta la hemodinamia renal. Tampoco se dispone de tecnologías como para predecir el grado de recuperación de la función renal en pacientes sometidos a angioplastia renal, y los autores consideran importante el desarrollo de nuevas herramientas para poder evaluar la función renal y los cambios hemodinámicos renales luego de la revascularización.

La ecografía Doppler renal es una prueba de bajo costo, de amplia disponibilidad, y aunque es útil para determinar la velocidad del flujo sanguíneo, todavía no se ha logrado correlacionar el grado de estenosis con la respuesta a la angioplastia. Aunque una velocidad de flujo pico sistólica > 200 cm/s o una relación entre la velocidad del flujo renal y aórtico > 3.5 son muy sensibles para detectar una estenosis arterial renal (EAR), la especificidad del método para detectar una EAR hemodinámicamente relevante es baja, con un escaso poder predictivo.

Otro parámetro ecocardiográfico empleado es el índice de resistencia vascular (IRV). Según algunos estudios, un valor de 0.8 o más es un predictor de mala evolución luego de un procedimiento de revascularización asociado a deterioro del

clearance de creatinina y del control de la presión arterial, y los pacientes con esos valores de IRV deberían recibir tratamiento exclusivamente farmacológico. Sin embargo, en otras investigaciones se ha propuesto que no debería suspenderse la angioplastia con esos IRV, por lo que los autores consideran que deberán desarrollarse nuevos estudios para definir la utilidad del IRV a la hora de decidir la colocación de un stent. Por otro lado, tampoco se ha definido la conducta a tomar con los pacientes con IRV menor de 0.8, para los que la sensibilidad oscila entre el 91% y el 94% y la especificidad es baja (entre 31% y 53%) para predecir la mejoría de la hipertensión luego del tratamiento de la EAR. Los autores sostienen que no puede utilizarse el IRV como único método para decidir la implementación del tratamiento invasivo.

Por otra parte, en el riñón estenótico se produce un aumento en la secreción de renina. Si se administra captopril a los pacientes con HRV, tiene lugar la inhibición de la conversión de renina a angiotensina, con la consiguiente caída en la tasa de filtrado glomerular (TFG), que puede ser detectada por gammagrafía renal (GR). De todos modos, la utilidad del método como predictor del resultado clínico luego de la revascularización es controvertido.

La GR se ha utilizado durante años, pero últimamente ha sido desplazada por técnicas como la ecografía, la angiorresonancia o la angiografía por tomografía computarizada, y es menos precisa en casos de insuficiencia renal, EAR bilateral y EAR en pacientes monorrenos. Además, diversas situaciones como la deshidratación, la hipotensión o las alteraciones del vaciado vesical pueden provocar interpretaciones erróneas de los resultados de la prueba, y los pacientes deben interrumpir el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y diuréticos entre 3 y 5 días antes del procedimiento. Por otro lado, los bloqueantes cálcicos pueden provocar falsos positivos.

Por todo lo anterior, la utilidad del método para reconocer qué pacientes que se beneficiarán con la revascularización también es discutida. Algunos estudios concluyeron que la GR no es útil para la selección de candidatos a angioplastia, pero en otros se obtuvieron mejores resultados, con una especificidad variable entre 62% y 100% (promedio 78%) y una sensibilidad entre 84% y 100% (promedio 92%). La GR no brinda información acerca de la funcionalidad más allá del glomérulo ni sobre la oxigenación tisular o la dinámica tubular, y su habilidad para predecir la restauración de la función renal parece escasa.

La tomografía computarizada es una técnica que emplea rayos X y evalúa la captación de contraste yodado de las arterias, las venas y los tejidos. La tomografía computada (TC) de perfusión detecta cambios en la atenuación del contraste que son proporcionales a su concentración, y mediante tomas rápidas reiteradas en la misma posición permite determinar la atenuación en función del tiempo y evaluar así la perfusión.

A nivel renal, el contraste no es secretado ni absorbido en los túbulos. En las imágenes se observa un flujo de contraste extravascular a lo largo de los túbulos renales luego de abandonar la circulación. Para permitir mediciones hemodinámicas renales confiables se han desarrollado modelos matemáticos para discriminar el flujo vascular renal del tubular.

La TC es precisa, reproducible y no invasiva para determinar el volumen, la perfusión, la TFG y la función tubular segmentaria. Sin embargo, su uso se ha limitado, probablemente por el riesgo de nefrotoxicidad y de reacciones de hipersensibilidad asociados con el contraste, así como por los efectos deletéreos de la radiación.

Existen varias técnicas tomográficas, entre ellas la TC por emisión de electrones o TC ultrarrápida. Se emplea un flujo de electrones movilizado en forma electromagnética que permite una toma de imágenes mucho más veloz que en la TC convencional. Si bien el método resulta útil para evaluar la función renal, es muy costoso en comparación con la TC convencional y su disponibilidad es acotada.

Otra técnica es la TC con multidetectores (TCMD) o multislice, que permite una evaluación precisa de la perfusión renal regional, de la dinámica tubular y de la TFG. En comparación con la TC ultrarrápida, la TCMD permite una mayor calidad de imágenes, una mejor resolución espacial y una mayor cantidad de tomas.

Todavía no existen datos publicados acerca de la evaluación de la hemodinámica renal en seres humanos, pero hay estudios en desarrollo que podrían confirmar el gran potencial de la técnica para predecir la respuesta renal luego de la revascularización.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica más moderna que emplea trazadores radiactivos de vida corta que permiten una evaluación cuantitativa de los parámetros de la función renal con un bajo riesgo de nefrotoxicidad e hipersensibilidad. También se utilizan técnicas de PET y TC combinadas. A pesar de ser una técnica mínimamente invasiva, existe exposición a bajas dosis de radiación ionizante.

La utilización de la PET para evaluar la función renal es limitada porque todavía deben desarrollarse moléculas específicas para la enfermedad renal, aunque algunas ya han sido evaluadas. La fluorodesoxiglucosa que se utiliza en el 95% de las PET no es útil por su excreción renal. El carbono-11-acetato es metabolizado en el hígado y se lo ha probado en animales y seres humanos, lográndose excelentes imágenes, incluso en pacientes con reducción importante del flujo sanguíneo renal. Además, permite estimar correctamente el metabolismo tisular al medir el metabolismo del acetato en el ciclo de Krebs, y también brinda información cuantitativa del metabolismo oxidativo renal, que se correlaciona con la cantidad de sodio filtrada y reabsorbida, procesos que afectan el consumo de oxígeno renal. También se han investigado los receptores para angiotensina 1 (AT1R), útiles para detectar isquemia renal: con la aparición de hipoxia tiene lugar la sobreexpresión de los AT1R renales, que desaparece cuando se desarrolla una suficiente circulación colateral o aparece la hipertrofia renal.

Los autores creen que la PET tiene un gran potencial y que en un futuro podría tener un papel preponderante en la predicción de los resultados luego de una angioplastia renal. Lamentablemente, los nuevos trazadores deben ser validados para su uso en humanos, y tanto el costo como la disponibilidad del método son obstáculos para el empleo generalizado de la técnica.

Cuando se emplea el contraste con gadolinio, la resonancia magnética nuclear permite evaluar en forma no invasiva la morfología renal, la anatomía arterial proximal, la hemodinamia intrarrenal, así como estimar la función renal sin necesidad de exponer al paciente a radiación ionizante. Sin embargo, el gadolinio se ha asociado con lesión tubular aguda reversible, reacciones de tipo anafiláctico y fibrosis sistémica nefrogénica.

Se han desarrollado varias técnicas basadas en la resonancia magnética nuclear (RMN), como la RMN dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo (RMNNO) que aprovecha las propiedades de la desoxihemoglobina, una sustancia pasible de ser cuantificada mediante RMN. La técnica detecta cambios en el nivel de oxígeno en la molécula de hemoglobina y por lo tanto en los niveles de pO_2 sanguíneo. Es una técnica de costo moderado y de moderada

disponibilidad, sujeta a factores de confusión como el hematocrito, el flujo sanguíneo, cambios en la curva de disociación de la hemoglobina determinados por el pH y la temperatura. A nivel renal, la presión de oxígeno refleja el balance entre la llegada y el consumo de oxígeno en el tejido renal viable, con valores de presión de oxígeno diferentes entre la corteza y la médula renal (la médula opera con presiones más bajas (10 a 20 mm Hg en la parte interna de la médula y 40 a 50 mm Hg en la corteza externa).

La mayor parte del consumo de oxígeno renal lo determina la absorción de sodio en los túbulos renales (hasta un 97%), y en menor medida las demandas metabólicas basales. El consumo de oxígeno es diferente en los distintos segmentos tubulares, con un 27% del consumo en la porción proximal (donde se reabsorbe el 67% del sodio filtrado) y un 67% en la porción ascendente gruesa del asa de Henle (donde se reabsorbe el 25% del sodio filtrado). Las diferencias se deberían a que la reabsorción de sodio en el túbulo proximal es isoosmótica, mientras que en asa de Henle es contra gradiente y depende de la participación de un cotransportador Na, K, 2 Cl, que es inhibido por furosemida. Este diurético provoca la caída significativa de los niveles intrarrenales de desoxihemoglobina en riñones normales, por lo que la supresión del transporte de sodio y del consumo de oxígeno con furosemida en el asa de Henle no se observa cuando se reduce significativamente la llegada de sodio a dicha asa. Se cree que ese fenómeno es el que tiene lugar en los casos de HRV, cuando la caída de la TFG provoca que el volumen de líquido tubular no alcance para llegar a la neurona distal. En estudios con RMNNO en seres humanos se ha observado que podría utilizarse la infusión de furosemida para estimar la función renal del riñón con estenosis en casos de HRV.

Todavía resta determinar la evaluación de la respuesta a la furosemida como índice de la reabsorción tubular distal luego de una revascularización renal mediante RMN, y su correlación con una recuperación exitosa de la función renal.

Cabe destacar que la utilización de la RMNNO como único método para estimar los cambios en el nivel de oxígeno de la circulación renal es objeto de controversia, y se ha sugerido que los resultados podrían alterarse por cambios en la pO_2 renal debidos a cortocircuitos arteriovenosos, como ya se ha demostrado en modelos con animales.

La resonancia magnética tridimensional con determinación radioisotópica de la tasa de filtrado glomerular es una técnica que combina la utilidad de la RMN tridimensional para obtener imágenes precisas de la morfología renal con una técnica radioisotópica estándar empleada para determinar la TFG del riñón con EAR. Se ha observado en seres humanos que la presencia de una TFG desproporcionadamente elevada en pacientes con EAR del 50% o más se correlaciona con un «parénquima hibernado» que podría recuperarse luego de la revascularización.

En otro orden, los péptidos natriuréticos son hormonas secretadas desde el corazón en respuesta a la sobrecarga de volumen o de presión y tanto el péptido natriurético cerebral (BNP) como el proBNP-N-terminal se han convertido en predictores de eventos cardiovasculares mayores y muerte súbita en pacientes con síndromes coronarios agudos e insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha demostrado en un estudio que pacientes con hipertensión refractaria al tratamiento farmacológico y EAR significativa presentan



niveles aumentados de BNP que se correlacionan positivamente con la mejoría de la hipertensión luego de una angioplastia. Sin embargo, los hallazgos pierden fuerza por el escaso poder estadístico del estudio, por el tamaño de la muestra y la ausencia de un grupo control (pacientes con hipertensión refractaria sin EAR), por lo que se necesitarán más investigaciones para definir la utilidad del BNP.

La detección de EAR es cada vez mayor porque la población es cada vez más añosa, y se acompaña de la realización de cada vez más procedimientos de revascularización, con el consiguiente aumento de los gastos en salud. Lamentablemente existen pocos criterios definidos para determinar qué grupos de pacientes se beneficiarán con el tratamiento invasivo.

A veces es necesario conocer algunos datos sobre la función renal antes de efectuar un procedimiento invasivo, como la respuesta del riñón contralateral que aumenta su volumen para compensar el déficit del riñón con EAR atrófico. También debe considerarse que el grado de EAR no se correlaciona con la magnitud del daño del riñón afectado, y que no se dispone de información sobre el consumo renal de oxígeno. Por otro lado, tampoco se sabe a ciencia cierta si con esos parámetros sobre la morfología, el metabolismo y la hemodinamia renal se podrá detectar si la lesión renal se debe a enfermedad de la arteria renal o a enfermedad renal intrínseca.

Actualmente se encuentran en desarrollo técnicas no invasivas que podrían predecir si la recuperación de la función renal será adecuada luego de la revascularización del riñón con EAR.

La ecografía Doppler renal por medio de la determinación del IRV y la gammagrafía renal no pueden ser utilizadas como único método en la evaluación de los pacientes con HRV. La TCMD, la PET, la RMNNO y la RMN tridimensional con determinación radioisotópica de la TFG parecen ser las técnicas más aplicables en el futuro, y la prueba con furosemida podría transformarse en una herramienta útil para evaluar la función tubular renal luego de la revascularización.

Los marcadores bioquímicos como el BNP podrían también utilizarse para la elección de candidatos a revascularización, si es que logra demostrarse su correlación con una buena evolución luego de la angioplastia.

De todos modos, se requieren futuras investigaciones para definir la aplicabilidad de las técnicas mencionadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103325

10 - El Taponamiento Cardíaco es una Complicación Frecuente en la Disección Aórtica Aguda Tipo A

Gilon D, Mehta R, Isselbacher E y colaboradores

American Journal of Cardiology 103(7):1029-1031, Abr 2009

El taponamiento cardíaco (TPC) es una complicación potencialmente letal para los enfermos con disección aórtica aguda (DAA). Los resultados quirúrgicos y posquirúrgicos de estas enfermedades no se encuentran aún bien definidos.

Los autores recopilaron la información de dieciocho centros médicos de seis países que forman parte del *International Registry of Acute Dissection* (IRAD). Los investigadores consideran que una limitación de estudio es que el IRAD es un

registro y no un ensayo clínico, por lo que el algoritmo diagnóstico y las estrategias terapéuticas fueron a criterio de los centros y de los profesionales de la salud. En la presente investigación se incluyeron 674 pacientes consecutivos con diagnóstico de DAA (tipo A y B). Los pacientes fueron diagnosticados de manera prospectiva al momento de su ingreso o mediante la búsqueda de historias clínicas, así como en la bases de datos quirúrgicos, de anatomía patológica y ecocardiográficas de los centros participantes.

Se diagnosticó TPC en 126 (18.7%) de ellos. El sexo masculino y la diabetes fueron más usuales en el grupo DAA con TPC que en el grupo sin TPC. Los antecedentes de cirugía cardíaca fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes con TPC que en aquellos sin TPC (7% versus 17.1%, $p = 0.007$). No se encontraron diferencias con respecto a la edad, la prevalencia de hipertensión, aterosclerosis, válvula aórtica bicúspide, síndrome de Marfan o diagnóstico de aneurisma aórtico entre los dos grupos. La prevalencia de dolor torácico y su comienzo brusco fueron similares en ambos. La presión arterial media fue significativamente menor en el grupo con TPC que en el grupo sin TPC. Es de destacar que el síncope y los trastornos de conciencia o el coma fueron tres veces más frecuentes en el grupo sin TPC.

El ensanchamiento del mediastino en las radiografías de tórax y la presencia de hematoma periaórtico fueron más frecuentes en los enfermos con TPC. No se observaron diferencias en la prevalencia de anomalías electrocardiográficas.

La información sobre morbilidad intrahospitalaria muestra que el coma o las alteraciones de conciencia fueron más comunes en el grupo TPC que en el grupo sin TPC. Los investigadores no encontraron diferencias significativas en otros tipos de déficit neurológicos entre ambos grupos.

La insuficiencia renal aguda fue más frecuente en el grupo TPC (11.7% vs. 4.9% $p = 0.006$). La mortalidad intrahospitalaria fue dos veces más alta en el grupo TPC que en el grupo sin TPC (54% vs. 24.6%, $p \leq 0.0001$). Entre todos los pacientes sometidos a cirugía, aquellos con TPC tuvieron una mortalidad intrahospitalaria significativamente más alta (44 vs. 20.5% $p \leq 0.0001$). De los 126 pacientes con TPC, 25 no recibieron tratamiento quirúrgico y de ellos 23 (92%) murieron en el hospital.

Los autores señalan que esta investigación ha sido la más amplia hasta la fecha en que publicaron los resultados. La menor frecuencia de antecedentes de cirugía cardíaca en el grupo TPC que en el grupo sin TPC podría reflejar el hecho de que en algunos pacientes la cicatrización posquirúrgica podría eliminar el espacio entre ambas capas del pericardio, lo que prevendría la acumulación de sangre en el espacio pericárdico. Los investigadores concluyen que una proporción sustancial de los pacientes con DAA se presentan con TPC al ingreso, por lo que debería tenerse a disposición un equipo de cirugía cardíaca para realizar la reparación aórtica de emergencia. La presencia de coma o alteración de la conciencia debería hacer sospechar un TPC concomitante, lo que exige un mayor esfuerzo para un diagnóstico rápido y en inicio del tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/100641

11 - La Resistencia a la Insulina Sería un Factor Etiológico Predominante en la Insuficiencia Cardíaca entre Hispanos

Vivo R, Krim S, Cevik C, Witteles R

Journal of the American College of Cardiology 53(14):1167-1175, Abr 2009

En EE.UU. se considera como población hispana o latina a un conglomerado heterogéneo de poblaciones, agrupada como etnia por sus características idiomáticas. Es decir a una población que se encuentra ancestralmente relacionada con España o con naciones del Caribe, América Central y del Sur que hablan español, más que por su origen geográfico. Debido a su alta tasa de nacimiento y de inmigración, los latinos presentan características distintivas en cuanto a su crecimiento poblacional en los EE.UU. Se considera que para el 2050 se triplicará la población hispana y se proyecta que uno de cada tres estadounidenses será de ese origen.

En los EE.UU. la prevalencia de insuficiencia cardíaca (IC) se halla en franco crecimiento y su tratamiento tiene un costo anual cercano a los 300 000 millones de dólares. Esta enfermedad será mucho más importante entre los hispanos debido a tres razones clave: el crecimiento esperado de esa población representará un desafío al sistema de salud, los hispanos tienen una carga desproporcionada de riesgo cardiometabólico y a que es una población importante para dilucidar la asociación entre nuevos riesgos metabólicos y el pronóstico y resultados logrados en la IC. Finalmente, los hispanos se encuentran afectados significativamente por disparidades del sistema de salud debido a múltiples factores socioeconómicos, contextuales y culturales.

Subcategorizar a esta población por su origen geográfico puede dar información más precisa sobre la prevalencia de la IC en este grupo. Los mexicano-americanos presentan menor prevalencia que los blancos no hispanos y que los afroamericanos. Los cubanos en Florida presentan mayor prevalencia que los afroamericanos y que los blancos no hispanos. Las mujeres cubanas mostraron la prevalencia más alta de IC ajustada por sexo.

Los estudios retrospectivos u observacionales muestran que la población hispana con IC tiende a ser más joven, tener menos seguros de salud y presentar mayores tasas de diabetes, dislipidemia y enfermedad renal en comparación con los blancos no hispanos.

Los hispanos presentan casi el doble de diabetes que los blancos no hispanos. Esta alta prevalencia ha sido atribuida a una mayor tasa de obesidad, a una dieta altamente aterogénica y a la susceptibilidad genética. Otro factor que contribuye a la hiperglucemia no controlada es la conducta modificable de autocuidado, en especial por el mayor malestar emocional específico de la diabetes. La hipertensión presenta una prevalencia similar entre hispanos y blancos no hispanos, sin embargo el número de hispanos que recibe tratamiento es más bajo y el control de la enfermedad es cualitativamente menor en comparación con los blancos no hispanos.

Los latinos presentan mayor concentración sérica de triglicéridos y menores niveles de lipoproteínas de alta densidad.

Se ha postulado recientemente como causa de IC no isquémica una miocardiopatía resistente a la insulina. Incluso se ha demostrado que el síndrome metabólico es un factor de predicción significativo de la alteración de la función del ventrículo izquierdo y de la IC, independientemente de la hipertensión arterial o del infarto de miocardio.

Los mexicano-americanos presentaron la mayor tasa de síndrome metabólico y resistencia a la insulina en comparación con todos los grupos étnicos.

Otros factores etiológicos de IC entre los hispanos pueden ser algunos menos convencionales como la enfermedad coronaria, la fiebre reumática y la enfermedad de Chagas.

Los hispanos, por otra parte, presentan disparidades en cuanto a la calidad del cuidado de la salud y si bien presentan mayores tasas de internación y de reinternación, tienen menores tasas de mortalidad intrahospitalaria y a corto plazo, en comparación con los blancos no hispanos.

Los autores de esta revisión consideran que si bien estudiar las enfermedades sobre la base del origen étnico ha sido en ocasiones visto con escepticismo, la información que ellos recabaron sugiere que los hispanos con IC presentan características clínicas y demográficas distintivas. Concluyen que las pruebas muestran que entre los latinos existe una carga desproporcionada de riesgos cardiometabólicos, en gran parte debida a la resistencia a la insulina. Esto les permite proponer la hipótesis de que el concepto central de resistencia a la insulina –compuesto por una sobreactividad inflamatoria y neuroendocrina– podría ser un factor etiológico predominante de las miocardiopatías en la población hispana.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/104654

12 - Relación entre la Presencia de Calcificaciones a Nivel Cardíaco y de Aorta Ascendente y la Aterosclerosis Coronaria


Nucifora G, Schuijff J, Bax J y colaboradores

American Journal of Cardiology 103(8):1045-1050, Abr 2009

Se ha sugerido que los depósitos de calcio observados en las válvulas mitral y aórtica no constituyen meramente fenómenos degenerativos asociados con la edad, sino que tendrían relación con la enfermedad coronaria (EC) y los eventos cardiovasculares, representando una manifestación de aterosclerosis. Su reconocimiento por medio de un ecocardiograma transtorácico (ETT) sería de utilidad para identificar aquellos pacientes con EC obstructiva (ECO).

Los autores de este trabajo evaluaron si la determinación de una puntuación de calcio definida por ecocardiografía (PCE) a nivel cardíaco y de aorta ascendente puede predecir la puntuación de calcificación coronaria definida por arteriografía (PCCA) y la ECO. Esta última se evaluó por medio de angiografía coronaria por tomografía computarizada de cortes múltiples (TCCM).

Se seleccionaron 140 pacientes derivados para TCCM, ya fuera por riesgo cardiovascular aumentado o por angina estable. Se les realizó un ETT dentro del mes de la TCCM. Los criterios de exclusión fueron la presencia de estenosis valvular aórtica, enfermedad valvular reumática, válvulas protésicas, válvula aórtica bicúspide, antecedentes de EC, miocardiopatía, ritmo cardíaco no sinusal, ecocardiogramas de calidad subóptima o contraindicaciones para la TCCM (alergia a los medios de contraste yodados, insuficiencia renal y embarazo). La EC previa se definió por los antecedentes de síndromes coronarios agudos, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, y estenosis coronaria de 50% o más confirmada por angiografía.

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

Antes de la TCCM se evaluaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca. De no mediar contraindicaciones, ante una frecuencia de 65 o más latidos/minuto se administraba una dosis de metoprolol (50 o 100 mg una hora antes del estudio).

En primer lugar se obtuvo una imagen coronaria sin contraste y luego la TCCM. El calcio arterial coronario se identificó como un área en la arteria coronaria de densidad mayor de 130 unidades Hounsfield y se calculó una PCCA para cada paciente, según la cual se definieron los siguientes grupos: sin calcificación coronaria (0 puntos), con baja calcificación (1 a 100 puntos), con calcificación moderada (101 a 400 puntos) y con calcificación grave (> 400 puntos). La TCCM evaluó la presencia de EC a nivel de paciente, vaso y segmento. Se determinó la presencia de placas ateroscleróticas y se asignó una placa por segmento. Las placas se clasificaron como no calcificadas, con menor densidad en comparación con la luz del vaso realizada por el contraste; calcificadas, de alta densidad, y mixtas, con elementos calcificados y no calcificados en la misma placa. Por último, se dividieron en obstructivas (estenosis de 50% o más) y no obstructivas. En los ETT se realizó una minuciosa búsqueda de depósitos de calcio y se determinó un puntaje derivado de la suma de los depósitos identificados, entre 0 (sin calcio visible) y 8 (depósitos cálcicos extensos en corazón y aorta ascendente).

Se escogieron 40 pacientes al azar y se volvieron a evaluar al mes por otro observador para analizar la coincidencia interobservador respecto de la PCE, que resultó adecuada.

Se hicieron análisis de regresión logística multivariados, que incluyeron edad, sexo, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, antecedentes familiares positivos, tabaquismo, probabilidad preprueba de EC, calcificación anular mitral, esclerosis aórtica, calcificación de músculo papilar y de la aorta ascendente y EC. Se calcularon los *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%, así como la relación entre la PCE y la presencia de calcificación arterial coronaria grave, ECO, cantidad de vasos y segmentos significativamente enfermos, con los segmentos con placas no calcificadas, calcificadas y mixtas. De acuerdo con la PCE se dividió a la población en 3 grupos: 1) PCE < 3, 2) PCE de 3 a 5 y 3) PCE > 5.

El análisis de curvas ROC se realizó para investigar la capacidad de la PCE para predecir la presencia de lesiones de calcificación arterial coronaria grave y de ECO en la TCCM, además de evaluar la habilidad de la TCCM para predecir ECO. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

El análisis de regresión logística multivariado sólo identificó a la PCE como significativamente asociada con calcificación coronaria grave (OR 3.6; IC 95% 2.4 a 5.5; $p < 0.001$). Por otro lado, tanto la PCE (OR 1.8; IC 95% 1.4 a 2.4; $p < 0.001$) como la probabilidad preprueba de EC (OR 1.7; IC 95% 1 a 2.8; $p = 0.04$) se asociaron significativamente con ECO.

Los pacientes con PCE de 3 a 5 y > 5 presentaban calcificación coronaria grave y ECO con más frecuencia que aquellos con PCE < 3 ($p < 0.001$). Se observó una tendencia a la relación lineal significativa creciente de la cantidad de vasos con placas obstructivas, de segmentos con placas obstructivas y de segmentos con placas calcificadas con el aumento de la PCE ($p < 0.001$).

En el análisis de curvas ROC, la PCE de 3 o mayor tuvo más sensibilidad y especificidad para identificar a los pacientes con calcificación coronaria grave (87% para ambas) y con ECO (74% y 82% respectivamente). Incluso la capacidad de la PCE para predecir ECO fue similar a la de la PCCA.

De acuerdo con los autores, este estudio demostró que la PCE obtenida por medio de la evaluación de la calcificación cardíaca y de la aorta ascendente puede predecir la presencia

de calcificación coronaria extensa y de ECO, confirmada por TCMM. Incluso se detectó una tendencia a la relación lineal significativa de la PCE y la extensión y gravedad de la aterosclerosis coronaria con la cantidad de lesiones coronarias calcificadas.

En las últimas dos décadas ha surgido un interés especial por la relevancia clínica de los depósitos vasculares de calcio. La cantidad de calcio en las coronarias y en la aorta se correlaciona con la carga de placas ateroscleróticas en cada lecho vascular, lo cual se asocia con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Los depósitos coronarios más importantes se relacionan con la presencia de isquemia miocárdica, y la extensión de la calcificación de la aorta, con la enfermedad coronaria, carotídea y arterial periférica.

Tanto la esclerosis de la válvula aórtica como la calcificación del anillo mitral constituyen procesos inflamatorios activos con características histopatológicas similares a las de la aterosclerosis. Estudios anteriores ya señalaron una asociación entre la calcificación del anillo mitral y la esclerosis de la válvula aórtica con factores de riesgo cardiovasculares diversos, deterioro de la función microvascular, aterosclerosis calcificada sistémica subclínica, isquemia miocárdica inducible y ECO determinada por angiografía convencional. A pesar de tener distintos mecanismos de base, la calcificación de los músculos papilares también se asocia con la presencia de EC, seguramente como consecuencia de la necrosis o fibrosis secundaria a la reducción del calibre vascular coronario por aterosclerosis.

Los métodos no invasivos de diagnóstico de EC son importantes tanto para su detección en sujetos asintomáticos como para la estadificación en los pacientes sintomáticos y para determinar cuáles de ellos se beneficiarían con una angiografía invasiva. Recientemente, la TCCM se ha convertido en una modalidad confiable y precisa que permite la detección de la aterosclerosis coronaria mediante el análisis de la carga de calcio arterial coronario y la realización de una angiografía no invasiva; sus desventajas son el costo, la falta de disponibilidad, la alta carga de radiación que conlleva, y el riesgo de reacciones alérgicas y nefrotoxicidad relacionadas con el contraste yodado.

En base a las asociaciones mencionadas previamente, la determinación de depósitos de calcio cardíacos y en aorta ascendente mediante ETT sería útil para identificar a los pacientes con ECO. Las ventajas de este método son su simplicidad, bajo costo, ausencia de radiación, y el hecho de que se encuentra ampliamente disponible en la práctica clínica. Trabajos anteriores le adjudican al ETT una sensibilidad y especificidad para el reconocimiento de la esclerosis aórtica del 38% al 64% y del 60% al 86%, respectivamente; en el caso de la calcificación del anillo mitral, los porcentajes son 57% a 60% y 33% a 56%, respectivamente. Sin embargo estos trabajos presentan desventajas como la inclusión de pacientes con antecedentes de EC; el uso de la angiografía invasiva para el diagnóstico, generando tal vez un sesgo en la selección; la falta de información respecto de la composición de las placas, y la determinación de presencia o ausencia de lesiones sin una graduación de éstas.

En el estudio aquí presentado se evaluaron sujetos sin antecedentes de EC mediante ETT para la detección de depósitos de calcio a nivel cardíaco y de aorta ascendente; también se cuantificó su carga a través de una puntuación. Para el diagnóstico de EC se utilizó TCCM, lo que permitió la certificación de aterosclerosis coronaria en pacientes asintomáticos o con baja probabilidad preprueba de EC, además de analizar la composición de las placas. La PCE global permitió predecir la presencia de calcificación coronaria grave con una sensibilidad y una especificidad del 87%, y la presencia de ECO con una sensibilidad del 74% y una

especificidad del 82%. También se observó una tendencia significativa a la relación lineal entre la PCE y la cantidad de vasos y segmentos con ECO y la cantidad de segmentos con placas calcificadas, lo que respalda la existencia de una relación entre los depósitos cálcicos cardíacos y de aorta ascendente y la aterosclerosis coronaria calcificada avanzada.

Como limitaciones del trabajo, los autores reconocen su carácter unicéntrico; la falta de uso de la angiografía convencional, considerada como el *golden estándar* en el diagnóstico de EC, aunque la TCCM ha sido validada frente a la angiografía invasiva y a la ecografía intravascular, y la falta de seguimiento de los participantes, lo que no permitió evaluar si la detección de depósitos de calcio a nivel cardíaco y de aorta ascendente tiene algún valor pronóstico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104588

13 - Repercusiones de los Trastornos del Sueño sobre la Salud de la Población

Al Lawati N, Patel S, Ayas N

Progress in Cardiovascular Diseases 51(4):285-293, Ene 2009

El sueño es uno de los pilares de una vida saludable. Los trastornos del sueño se asocian con numerosas consecuencias adversas sobre la salud y la seguridad. Por medio de este análisis, los autores resumen en primer lugar la epidemiología, los factores de riesgo y las consecuencias de la apnea obstructiva del sueño (AOS), que es la alteración respiratoria del sueño más frecuente. En segundo lugar, discuten las asociaciones entre el sueño de corta duración y diversos resultados adversos sobre la salud.

La apnea obstructiva del sueño es una enfermedad frecuente que se caracteriza por la presentación repetida de episodios de cesación del flujo de aire (apnea) o reducción de éste (hipopnea), que tiene lugar durante el sueño como consecuencia del colapso de la vía aérea superior. Dichos episodios producen hipoventilación, hipoxemia, despertares recurrentes y activación del sistema nervioso simpático.

La apnea se define como una cesación del flujo aéreo de al menos 10 segundos; la hipopnea se encuentra determinada por la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

1) reducción del flujo aéreo $\geq 30\%$ con respecto al inicial por al menos 10 segundos con una desaturación $\geq 4\%$ respecto del valor inicial o 2) reducción del flujo aéreo $\geq 50\%$ por al menos 10 segundos con una desaturación $\geq 3\%$ o un despertar. El índice de apnea-hipopnea (IAH) permite establecer la gravedad de la apnea del sueño. Este índice no es más que el número de apneas más hipopneas documentadas por hora de sueño. De esta manera, la apnea del sueño puede clasificarse como leve, moderada o grave, de acuerdo a si el IAH es de 5 a 15, de 15 a 30, o de más de 30 eventos/hora, respectivamente. Cabe destacar que la utilidad de este índice ha sido cuestionada debido a su escasa correlación con la gravedad de los síntomas. Hay quienes argumentaron que otros parámetros tales como el grado de hipoxemia pueden ser más eficaces.

La prevalencia de la AOS en la población general, se asemeja a la de otras condiciones crónicas tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, las coronariopatías y la diabetes tipo 2. Diversos estudios que incluyeron participantes de ambos sexos, de mediana edad,

permitieron calcular que alrededor del 24% de los hombres y el 9% de las mujeres presentan apnea del sueño y que el 9% de los varones y el 4% de las mujeres tienen enfermedad moderada. Al parecer, la población de mayor edad (a partir de los 65 años) presenta mayor prevalencia. En un estudio que incluyó 427 adultos mayores se encontró que el 24% tuvo un índice de apnea ≥ 5 y que el 62% presentó un IAH ≥ 10 eventos/hora.

Al parecer, los individuos con hipertensión presentan una mayor prevalencia de AOS. Por medio de un estudio de casos y controles se encontró que la hipertensión, ya sea con tratamiento o sin él, se encontraba asociada con la presentación de AOS. En los individuos de mediana edad con hipertensión resistente a drogas, la prevalencia de AOS puede alcanzar porcentajes superiores al 80%. Se debe evaluar la presencia de AOS en todos los hipertensos debido a que el tratamiento de esta condición puede contribuir a la reducción de la presión arterial.

La asociación entre la hipertensión y la AOS puede deberse en parte a que ambas enfermedades tienen factores de riesgo en común. De todas formas, hay información que indica que la AOS por sí sola es capaz de conducir a la presentación de hipertensión.

En un análisis prospectivo se encontró que la AOS leve puede incrementar la probabilidad de presentar hipertensión en un 42%, en un período de seguimiento de 4 años. Además, se observó una relación de tipo dosis-efecto en los casos más graves de AOS. Según los resultados de diversos estudios, la AOS suele también manifestarse con frecuencia en individuos con enfermedad coronaria.

Dado que la obesidad representa un importante factor de riesgo de padecer AOS, la prevalencia de este trastorno en aquellos pacientes que se someterán a una cirugía bariátrica suele ser elevado. El diagnóstico preoperatorio de AOS permite controlar adecuadamente la vía aérea así como prevenir las complicaciones cardiorrespiratorias posteriores a la cirugía. La AOS suele también ser frecuente en sujetos con arritmias y con insuficiencia cardíaca.

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo de AOS. Puede contribuir con la presentación de este trastorno del sueño por medio de múltiples mecanismos como el estrechamiento de la vía aérea superior por el depósito de grasa, las alteraciones de la función de la vía aérea superior, el desequilibrio entre la ventilación y la carga y la reducción de los volúmenes pulmonares.

Por medio de diversos estudios prospectivos que incluyeron períodos de seguimiento de 4 años, se demostró que un aumento de peso del 10% podía incrementar 6 veces el riesgo de padecer AOS, mientras que una reducción de peso del 10% se asoció con una disminución del IAH de 26%.

La prevalencia de AOS es significativamente mayor en los varones, lo cual puede deberse a la existencia de algunas diferencias entre ambos sexos. La actividad del músculo dilatador de la vía aérea superior puede encontrarse incrementada en las mujeres. Esto reduce la posibilidad de que la vía aérea se cierre durante el sueño. Por otro lado, los varones pueden tener un mayor depósito de grasa y más tejido blando que las mujeres a nivel de la vía aérea superior.

Al parecer, las hormonas femeninas tienen un efecto protector con respecto a la AOS. De hecho, un estudio poblacional demostró que en las mujeres posmenopáusicas, el riesgo de AOS puede llegar a triplicarse, al compararse con el de las premenopáusicas, independientemente del IMC, la edad u otros factores de riesgo.



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

Al parecer, los asiáticos y los afroamericanos tienen un mayor riesgo de padecer AOS. En el caso de los afroamericanos, este trastorno suele aparecer a una edad más temprana que en los blancos.

El mayor riesgo de AOS que presentan los asiáticos puede deberse a que éstos tienen ciertas características anatómicas que los diferencian de la población de raza blanca.

Diversos estudios han permitido demostrar la importancia de los factores genéticos en la presentación de la AOS. Los pacientes con antecedentes familiares de AOS tienen mayor riesgo de padecer dicho trastorno. Alrededor del 40% de la variabilidad genética del IAH se atribuye a la obesidad. La morfología cráneo-facial es otro de los mecanismos por medio de los cuales la genética influye sobre la presentación de AOS. Aún no se ha logrado determinar cuál es el polimorfismo genético asociado con la AOS.

Los pacientes con rinitis estacional presentan un IAH mayor cuando se encuentran sintomáticos. Se han descrito diversos mecanismos por medio de los cuales la obstrucción nasal puede ocasionar AOS, como el incremento de la presión negativa, de la turbulencia, de los reflejos nasales y del edema de los tejidos blandos, a nivel de la vía aérea superior.

El alcohol relaja los músculos dilatadores de la vía aérea superior e incrementa la resistencia a ese nivel, por medio de lo cual contribuye a la presentación de AOS en individuos sanos y en roncadores crónicos. Además, se encontró que el alcohol puede aumentar tanto la duración como la frecuencia de los episodios oclusivos en los pacientes con AOS.

Al parecer, el hábito de fumar, incrementa el riesgo de AOS, posiblemente por medio de la inflamación de la vía aérea y al interferir con la estabilidad del sueño. Según los resultados de algunos estudios, los fumadores presentan mayor riesgo de presentar alteraciones respiratorias del sueño (ARS) moderadas o graves.

Entre otros factores de riesgo se incluyen algunas enfermedades como el hipotiroidismo y la acromegalia (las cuales pueden incrementar el tejido blando de la vía aérea superior o afectar el control respiratorio), el uso de relajantes musculares como las benzodiazepinas, la administración de testosterona exógena y las anomalías estructurales de la vía aérea.

La somnolencia diurna y la reducción del estado de alerta son dos de las principales características de las AOS. Está demostrado que este trastorno afecta significativamente la calidad de vida de quienes lo padecen. Además, se ha comprobado que los sujetos con AOS sufren accidentes automovilísticos con mayor frecuencia que aquellos que no presentan esta condición. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) puede resultar efectivo en la reducción del riesgo de accidentes de tránsito, lo cual resalta la importancia de detectar y tratar estos trastornos del sueño. También se demostró que éstos presentan un significativo impacto económico.

Algunas investigaciones recientes demostraron que, además de empeorar la función cognitiva, la restricción crónica de sueño puede también afectar la salud metabólica y cardiovascular. La privación de sueño a corto plazo puede asociarse con diversos efectos adversos fisiológicos como la alteración de la tolerancia a la glucosa, la elevación del tono simpático, el aumento de la inflamación y la alteración de los niveles de leptina y grelina. Estos hallazgos pueden explicar las asociaciones epidemiológicas recientes que vinculan las alteraciones del sueño con las enfermedades cardiovasculares. La privación crónica de sueño ha adquirido importancia en la salud pública dada su alta prevalencia y su asociación con la presentación de complicaciones cardíacas.

Numerosos estudios demostraron que los sujetos que duermen pocas horas por noche (4 a 5 horas) presentan

mayor riesgo de mortalidad que aquellos que duermen entre 7 y 8 horas.

Sobre la base de los resultados obtenidos mediante diversas investigaciones se ha informado que la restricción del sueño se asocia con el incremento del riesgo de obesidad y de diabetes.

Un análisis transversal que incluyó 5 910 sujetos se encontró que los que dormían menos de 6 horas presentaban mayor riesgo de hipertensión. En otro estudio prospectivo que incluyó 4 810 participantes seguidos por un período de 8 a 10 años, se obtuvo un riesgo relativo de hipertensión de 1.32 en los individuos que dormían 5 o menos horas. Estos resultados fueron similares a los obtenidos por medio de un estudio inglés que evaluó a 3 691 empleados públicos.

Se llevaron a cabo tres estudios que evaluaron prospectivamente la asociación entre la duración del sueño y la enfermedad coronaria. Uno de ellos incluyó 71 617 participantes a los que se siguió durante 10 años. Se encontró que, en los sujetos que dormían 5 horas o menos, el riesgo relativo de enfermedad coronaria fue de 1.39, luego de realizar los ajustes correspondientes de acuerdo con los factores de riesgo cardíacos clásicos, nivel de actividad, hábito de roncar, depresión y terapia con hormonas. Otro estudio, que involucró 7 844 adultos, seguidos también por un período de 10 años, permitió demostrar que la probabilidad de padecer eventos coronarios de aquellos que dormían menos de 6 horas era 1.3 veces mayor que la tenían los que cumplían con 6 a 8 horas de sueño. Según los resultados de una investigación llevada a cabo en Alemania, los efectos de la restricción del sueño pueden ser más importantes en las mujeres.

Diversos estudios encontraron que el sueño prolongado (más de 8 horas) puede asociarse con un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares, diabetes, eventos coronarios, y también con mayores índices de mortalidad. El sueño prolongado suele encontrarse relacionado con determinados factores psicosociales.

Según estudios recientes, los patrones de sueño pueden tener importantes repercusiones sobre la salud. Diversas investigaciones acerca de los efectos de las siestas, demostraron que los individuos que duermen siestas en forma regular, pueden presentar un mayor riesgo de infarto de miocardio y de mortalidad. Una de las limitaciones de estos estudios es que no se tuvieron en cuenta los posibles factores de confusión. Otro estudio prospectivo que excluyó a todos aquellos sujetos con enfermedades crónicas, demostró que la siesta diaria reducía la mortalidad coronaria, pero sin tener en cuenta los hábitos de sueño nocturno.

A partir de los resultados de diversos análisis, se sugirió que los trabajos por turnos pueden representar un factor de riesgo de enfermedades cardíacas.

La apnea obstructiva del sueño es un trastorno frecuente que afecta a la población de mediana edad. Se cree que su prevalencia se incrementará como consecuencia de la epidemia actual de obesidad. La AOS se asocia con numerosas efectos adversos sobre la salud y su tratamiento suele resultar eficaz. Es necesario destacar la importancia de considerar el diagnóstico precoz, en especial, en los individuos de alto riesgo y de asegurar el rápido inicio del tratamiento.

Las investigaciones epidemiológicas permitieron demostrar que el sueño de corta duración se asocia con mayor riesgo de diabetes, de enfermedad coronaria y de mortalidad. De todas formas, los autores reconocen la necesidad de llevar a cabo más estudios para definir mejor las relaciones entre la duración del sueño y la salud.

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono

desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

| TD N° | Título | Dirección |
|-------|--|--|
| A | Cambios Cardiovasculares en la Cirrosis... | • Dr. Massimo Pozzi. Azienda Ospedaliera San Gerardo, 20052, Monza, Italia |
| 1 | El Sueño y la Enfermedad Cardiovascular... | • Dr. A. Malhotra. Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Department of Medicine, Boston, Massachusetts, EE.UU. • Dr. G. Lanza. Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Cardiologia, Roma, Italia |
| 2 | Valor Pronóstico de la Turbulencia... | • Dr. D. Mancini. Columbia University, Division of Cardiology, Nueva York, EE.UU. |
| 3 | Utilidad del Valor Máximo de Consumo... | • Dr. L. Cooper. Mayo Clinic, Division of Cardiovascular Diseases, 55905, Rochester, Minnesota, EE.UU. |
| 4 | Miocarditis | • Dr. L. Rubin. University of California at San Diego, 92037-1330, La Jolla, California, EE.UU. |
| 5 | La Endotelina y la Circulación Sistémica... | • Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica |
| 6 | LDL Oxidada, Lipoproteína(a) y... | • Dr. M. Benderly. Sheba Medical Center, Neufeld Cardiac Research Institute, Israel Society for the Prevention of Heart Attacks, Tel-Hashomer, Israel |
| 7 | Las Apolipoproteínas y el Pronóstico... | • Dr. D. Sherman. University of Texas Health Science Center, Department of Medicine, Division of Neurology, TX 78229-3900, San Antonio, EE.UU. |
| 8 | Eficacia y Seguridad de la Enoxaparina... | • Dr. L. S. Aparicio. Hospital Italiano de Buenos Aires, Department of Internal Medicine, Hypertension Area, Buenos Aires, Argentina |
| 9 | Evaluación Funcional no Invasiva... | • Dr. D. Gilon. Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalén, Israel |
| 10 | El Taponamiento Cardíaco... | • Dr. R. P. Vivo. Texas Tech University Health Sciences Center, Department of Internal Medicine, 79430, Lubbock, Texas, EE.UU. |
| 11 | La Resistencia a la Insulina... | • Dr. J. Bax. Leiden University Medical Center, Department of Cardiology, Leiden, Países Bajos |
| 12 | Relación entre la Presencia de... | • Dr. N. T. Ayas. Gordon and Leslie Diamond Health Care Centre, Respiratory Medicine, V5Z 1M9, Vancouver, Columbia Británica, Canadá |
| 13 | Repercusiones de los Trastornos del Sueño... | |

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

| TD N° | Enunciados | Seleccione sus opciones |
|-------|--|---|
| 1 | Con respecto al efecto de la privación de sueño sobre la salud en general, indique cuál de las opciones es correcta. | A) Se asocia únicamente con consecuencias neurocognitivas. B) No produce alteraciones metabólicas ni cardiovasculares. C) Puede asociarse con alteraciones tanto metabólicas como cardiovasculares. D) Ninguna de las opciones es correcta. |
| 2 | ¿Qué variable de la turbulencia de la frecuencia cardíaca predice mejor la mortalidad en los pacientes con angina de pecho inestable? | A) La pendiente de la turbulencia. B) El inicio de la turbulencia. C) Ambos por igual. D) Depende de la duración de la angina. |
| 3 | ¿Cuál de estos parámetros pueden utilizarse como variables pronósticas en los ancianos con insuficiencia cardíaca? | A) El valor máximo del consumo de oxígeno. B) La escala <i>Heart Failure Survival Score</i> (HFSS). C) Ambas son correctas. D) Ninguna es correcta. |
| 4 | ¿Cuál de estos procedimientos puede resultar de utilidad para establecer el diagnóstico de miocarditis aguda? | A) El electrocardiograma (ECG). B) El ecocardiograma y la resonancia magnética nuclear. C) La determinación de los niveles de troponina I. D) Todas son correctas. |
| 5 | ¿En qué casos de síndrome de apneas obstructivas del sueño serían de utilidad los antagonistas de los receptores de endotelina 1? | A) Como primera opción de tratamiento. B) En casos con comorbilidades cardiovasculares persistentes pese al tratamiento convencional. C) No presentarían ninguna utilidad. D) En todos los casos en que se indique tratamiento con ventilación con presión positiva continua nocturna. |
| 6 | ¿Cuál de los siguientes parámetros bioquímicos parece vincularse con un peor pronóstico en los pacientes con infarto agudo de miocardio, aun en ausencia de factores de riesgo convencionales? | A) La homocisteinemia. B) La lipoproteína A. C) La creatinina. D) Ninguna es correcta. |
| 7 | ¿Cuál de los siguientes parámetros metabólicos del perfil lipídico se asocia con la mortalidad a largo plazo en sujetos con enfermedad coronaria? | A) El colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. B) El colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad. C) Las apolipoproteínas A-I y B. D) Todas son correctas. |
| 8 | ¿Por cuál de estas medidas debería optarse para iniciar la tromboprolifaxis de los pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico? | A) Heparina no fraccionada dividida en 3 dosis diarias. B) Enoxaparina en una única dosis diaria de 40 mg. C) Heparina no fraccionada dividida en 2 dosis diarias. D) Enoxaparina en 2 dosis diarias de 40 mg. |

Respuestas Correctas

| TD N° | Respuestas | Fundamentaciones | Opción |
|-------|---|---|--------|
| 1 | Puede asociarse con alteraciones tanto metabólicas como cardiovasculares. | La privación de sueño tiene consecuencias neurocognitivas bien determinadas; sin embargo, existen datos recientes que indican que las principales consecuencias de la restricción parcial crónica de sueño son las metabólicas y cardiovasculares. Puede alterar la sensibilidad a la insulina y producir variaciones hormonales capaces de mediar el incremento del apetito. | C |
| 2 | La pendiente de la turbulencia. | La pendiente de la turbulencia, no así el inicio, se asocia significativamente con la evolución clínica. | A |
| 3 | Ambas son correctas. | Tanto el valor máximo del consumo de oxígeno (VO ₂) como la puntuación en la escala HFSS parecen ser factores pronósticos en esta población de pacientes con insuficiencia cardíaca. | C |
| 4 | Todas son correctas. | Además de los métodos invasivos como la biopsia endomiocárdica, tanto el ECG como las técnicas por imágenes (ecocardiografía, resonancia magnética) y los marcadores de laboratorio resultan útiles para el diagnóstico, con diversas tasas de sensibilidad y especificidad. | D |
| 5 | En casos con comorbilidades cardiovasculares persistentes pese al tratamiento convencional. | En los casos de síndrome de apneas obstructivas del sueño con comorbilidades persistentes pese al tratamiento con ventilación con presión positiva continua nocturna, estos agentes podrían tener un papel. De lo contrario su costo y toxicidades no justifican su uso. | B |
| 6 | La lipoproteína A. | Tanto la lipoproteína A como la LDL oxidada constituyen marcadores bioquímicos que parecen asociarse con un peor pronóstico en los pacientes con infarto agudo de miocardio, aun en ausencia de factores de riesgo clásicos. | B |
| 7 | Todas son correctas. | Las distintas fracciones del colesterol unido a lipoproteínas y sus apolipoproteínas asociadas constituyen variables predictivas comparables de la mortalidad a largo plazo en los pacientes con enfermedad coronaria. | D |
| 8 | Enoxaparina en una única dosis diaria de 40 mg. | Se prefiere la aplicación de una única dosis diaria de enoxaparina, en comparación con la administración de heparina no fraccionada, para la tromboprolifaxis de esta población de pacientes de alto riesgo, en virtud de los beneficios clínicos logrados. | B |