

Colección

Trabajos Distinguidos

Cardiología

Vol. 17, Nº 3, febrero 2010

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

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

Artículos distinguidos

- A - Muestreo en la Circulación Coronaria: Tendencias Actuales en Angioplastia y en Investigación Cardiovascular
Mahmoud M. Ramadan, SIIC.....2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

- 1 - Trastornos de la Respiración Asociados con el Sueño: Mecanismos Neurovegetativos y Arritmias
Leung R
Progress in Cardiovascular Diseases
51(4):324-338, Ene 2009.....8
- 2 - Detección de la Disfunción Ventricular Izquierda con el Índice de Tei en Pacientes con Insuficiencia Mitral y Fracción de Eyección Normal antes de la Cirugía Valvular Mitral
Takasaki K, Gillinov A, Shiota T y col.
American Journal of Cardiology
103(7):1011-1014, Abr 2009.....10
- 3 - Valor Pronóstico de una Estrategia de Multimarcadores en Pacientes que se Presentan en el Hospital con Dolor Precordial Agudo
McCann C, Glover B, Adgey J y col.
American Journal of Cardiology
103(1):22-28, Ene 2009.....11
- 4 - Miocardiopatía por Estrés luego de la Inyección Intravenosa de Catecolaminas y Agonistas de los Receptores Beta Adrenérgicos
Abraham J, Mudd J, Wittstein I y col.
Journal of the American College of Cardiology
53(15):1320-1325, Abr 2009.....12
- 5 - El Edema como un Marcador muy Precoz de la Isquemia Miocárdica Aguda: Estudio de Resonancia Magnética Cardiovascular
Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich M y col.
Journal of the American College of Cardiology
53(14):1194-1201, Abr 2009.....14
- 6 - El Sueño en la Insuficiencia Cardíaca
Naughton M, Lorenzi-Filho G
Progress in Cardiovascular Diseases
51(4):339-349, Ene 2009.....16
- 7 - Depresión y Evolución Clínica en la Insuficiencia Cardíaca: Análisis OPTIMIZE-HF
Albert N, Fonarow G, Young J y col.
American Journal of Medicine
122(4):366-373, 2009.....18

Novedades seleccionadas

- 8 - La Revascularización Preventiva Coronaria Prequirúrgica no Muestra Beneficios Comparativos a Largo Plazo
Schouten O, Van Kuijk J, Poldermans D y col.
American Journal of Cardiology
103(7):897-901, Abr 2009.....20
- 9 - El Síncope como Factor de Riesgo de Muerte Súbita en la Miocardiopatía Hipertrófica
Spitiro P, Autore C, Maron B y col.
Circulation
119(13):1703-1710, Mar 2009.....20
- 10 - Toma de Decisiones en Ancianos con Cardiopatía Terminal
Martínez-Selles M, Vidán M, Bañuelos C y col.
Revista Española de Cardiología
62(4):409-421, Abr 2009.....21
- 11 - Demuestran los Efectos del Candesartán y el Enalapril sobre la Fibrosis Miocárdica en Sujetos Hipertensos
Ciulla M, Paliotti R, Zanchetti A y col.
Journal of Hypertension
27(3):626-632, Mar 2009.....23
- 12 - El Carvedilol de Liberación Prolongada es Eficaz y Seguro en la Hipertensión o la Insuficiencia Cardíaca
Frishman WH, Henderson LS, Lukas MA
Vascular Health and Risk Management
4(6):1387-1400, 2008.....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	1, 6, 8-12
Bioética	10
Bioquímica	A, 1, 3, 6, 12
Cardiología	12
Cardiología Clínica	7, 10
Cirugía	A, 2, 8, 9
Cuidados Intensivos	A, 2, 3, 5, 9, 10, 12
Diabetología	12
Diagnóstico por Imágenes	2, 3, 5, 6, 8, 11
Diagnóstico por Laboratorio	A, 1, 6, 12
Educación Médica	10
Endocrinología y Metabolismo	6
Enfermedades Terminales	10, 12
Epidemiología	1, 3, 6, 12
Farmacología	1, 6
Geriatría	A, 1, 7, 10-12
Medicina Familiar	3, 10-12
Medicina Interna	A, 1, 3, 5-7, 10-12
Neumonología	1, 6
Nefrología y Medio Interno	12
Neurología	1, 12
Reumatología	12
Salud Mental	7
Salud Pública	3, 12





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 Astarloa, 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 Guernonprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, 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 - Muestreo en la Circulación Coronaria: Tendencias Actuales en Angioplastia y en Investigación Cardiovascular



Mahmoud M. Ramadan, Columnista Experto Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Lecturer of Cardiology, Division of Cardiology, First Department of Internal Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan.

Otro trabajo de su autoría: Ohno Y, Okura Y, Ramadan MM, Taneda K, Suzuki K, Tomita M, Hao K, Kimura S, Hoyano M, Mitsuma W, Tanaka K, Kashimura T, Ito M, Hirono S, Kodama M, Aizawa Y. Health-Related Quality of Life of Outpatients with Isolated Diastolic Dysfunction: Sado Heart Failure Study. *Circulation Journal*, 2008.



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

Abstract

The measurement of inflammatory indices from the peripheral circulation may not reflect intracoronary levels but, instead, can be indicative of a more generalized systemic process. Therefore, methods to reflect the coronary (or intracardiac) micro-environment are needed. Analysis of blood from the coronary sinus (CS) is said to be regional, focused, sensitive, and specific. With this concept in mind, we performed some investigations to evaluate the dynamics of bioactive markers/cytokines and other substances in the coronary circulation using proximal sampling sites (CS and Valsalva sinus). The following review demonstrates the results and impacts obtained from our investigations, where we studied the dynamics of interleukin-6, C-reactive protein, oxidized low-density lipoprotein, and myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody in the coronary circulation of patients with coronary artery disease.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat053/09910019i.htm

La recolección de muestras de sangre para estudiar los marcadores de la respuesta inflamatoria en las venas periféricas es una limitación importante en muchas investigaciones clínicas. Los estudios de la respuesta inflamatoria a la intervención coronaria percutánea (ICP) se encuentran particularmente dificultados por la falta de especificidad con respecto a la procedencia de los marcadores inflamatorios. Debido a esta falta de especificidad, la medición de los índices inflamatorios de la sangre periférica no refleja, necesariamente, la procedencia, por lo que la evaluación de los índices inflamatorios en la sangre periférica puede no expresar los niveles intracoronarios y, en lugar de ello, pueden ser indicadores de un proceso sistémico más generalizado. Si se pudieran obtener muestras sanguíneas de un lugar próximo al sitio específico, las respuestas inflamatorias iniciadas por la cateterización de las venas y de las arterias periféricas podrían anularse y solamente sería evaluada la repuesta inflamatoria dependiente de la ICP local. Es por eso que son necesarios métodos que reflejen el microambiente coronario o intracardíaco.

Resumen

La medición de los índices inflamatorios de la circulación periférica puede no reflejar los niveles intracoronarios pero, en cambio, puede ser indicativa de un proceso sistémico más generalizado. Por lo tanto, se requieren métodos que reflejen el microambiente coronario (o intracardíaco). Se sostiene que la sangre proveniente del seno coronario (SC) es regional, focalizada, sensitiva y específica. A partir de este concepto, llevamos adelante algunas investigaciones para evaluar la dinámica de los marcadores bioactivos/citoquinas y otras sustancias en la circulación coronaria, por lo que se utilizaron sitios próximos para tomar muestras (SC y el seno de Valsalva). La siguiente revisión muestra los resultados y el impacto logrado en nuestras investigaciones, en las que estudiamos la dinámica de la interleuquina 6, la proteína C-reactiva, las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, el anticuerpo anti-citoplasma de neutrófilos específicos para la mieloperoxidasa y la circulación coronaria de pacientes con enfermedad coronaria.

Se considera que el análisis de la sangre proveniente del seno coronario (SC) es regional, focalizada, sensible y específica.¹ Es improbable que la sangre del SC sea alterada por algún factor diluyente, dado que el SC se encuentra anatómicamente próximo al sitio de la lesión endotelial (Figura 1), por lo que podría considerarse un lugar ideal para tomar muestras con el fin de estudiar los cambios dinámicos de las células y los marcadores/citoquinas locales luego de la ICP, y para controlar tanto las drogas sistémicas y locales como también las tecnologías utilizadas.¹ La precisión y la validez de la toma de muestras en el SC dependen en gran medida de una técnica cuidadosa y de la cateterización selectiva. Con respecto a esto último, se crearon catéteres específicos heparinizados y con orificios distales laterales para permitir la extracción de sangre del SC sin la mezcla de sangre de la aurícula derecha.²

De hecho, la extracción de sangre del SC presenta algunas desventajas, como su naturaleza invasiva, la generación de otro sitio de acceso venoso, arritmias supraventriculares transitorias y la activación de plaquetas y de la producción de trombina. Sin embargo, la incidencia de complicaciones debido a este procedimiento es menor del 0.1%.³ Además la utilización de catéteres heparinizados atenúa la producción de plaquetas y trombina.⁴

Patrocinio: El autor ha recibido financiamiento por medio de una beca para investigación otorgada por el Ministerio de Cultura, Ciencia y Educación de Japón.

En concreto, se podría profundizar y ganar una mayor comprensión del papel de distintas citoquinas y de su dinámica por el impacto de la ICP, mediante muestras provenientes del SC. Además serían necesarios múltiples sitios de extracción, incluido el SC, para realizar estudios rigurosos y comparativos, en especial para correlacionar las muestras de varios biomarcadores presentes en estos sitios con los resultados clínicos.

A partir de este concepto, realizamos algunas investigaciones para evaluar la dinámica de los marcadores/citoquinas bioactivos y otras sustancias presentes en la circulación coronaria, para lo cual utilizamos sitios de extracción cercanos (el SC y el seno de Valsalva [SV]). La siguiente revisión muestra los resultados y el impacto obtenido en estas tres investigaciones. Se realizó la investigación de acuerdo con los estándares éticos para la experimentación en seres humanos en concordancia con la declaración de Helsinki. Nuestro comité de ética local revisó y aprobó los protocolos del estudio y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Impacto de la intervención percutánea en los niveles de interleuquina 6 y proteína C-reactiva en la circulación coronaria en pacientes con enfermedad coronaria

Existen numerosos hallazgos e investigaciones recientes que señalan la naturaleza inflamatoria de la aterosclerosis.^{5,6} La interleuquina (IL) 6 es una citoquina proinflamatoria multifuncional secundaria⁷ que regula las respuestas humorales y celulares, y tiene un papel central en las lesiones inflamatorias y tisulares.⁸ Además, es posible que la IL-6 esté vinculada a la patogénesis de la enfermedad coronaria (EC).⁹ La proteína C-reactiva (PCR), medida mediante una prueba altamente sensible, ha sido estudiada exhaustivamente en las enfermedades cardiovasculares y representa el marcador inflamatorio más potente en el análisis univariado.¹⁰ Se ha propuesto que los niveles plasmáticos de PCR están principalmente asociados con la EC, porque reflejan la gravedad de la inflamación arterial.¹¹ Numerosos estudios clínicos informaron de manera sistemática la elevación de los niveles de IL-6 y PCR luego de una ICP en pacientes con EC, con resultados conflictivos sobre el origen de estos marcadores inflamatorios. En este informe,¹² intentamos estudiar el impacto de la ICP en los niveles de IL-6 y PCR en la circulación coronaria de los pacientes con EC y verificar el origen de la posible elevación de estos marcadores luego del procedimiento que utiliza la toma de muestras en el SC.

El grupo de estudio consistió en 87 sujetos que fueron admitidos de manera consecutiva en el la Sección de Cardiología del *Niigata University Hospital* entre septiembre de 2004 y mayo de 2005 debido a una EC presunta o diagnosticada. Las características basales de los sujetos estudiados se encuentran en la Tabla 1. A todos los participantes se les realizó una angiografía coronaria (AGC) con fines diagnósticos, terapéuticos o de seguimiento. Las lesiones coronarias fueron evaluadas por tres cardiólogos intervencionistas experimentados. Se definió como lesión significativa una estenosis $\geq 75\%$ del diámetro de luz arterial en la evaluación de la AGC de acuerdo con la clasificación de lesiones de *American College of Cardiology/American Heart Association*.¹³ Los sujetos fueron clasificados, de acuerdo con los hallazgos de la AGC, en grupos de EC negativa (sin evidencia de EC significativa), EC leve (un vaso comprometido) y EC grave (2 o más vasos comprometidos). Se realizó la ICP (que incluyó el uso de *stent*) en 16 pacientes

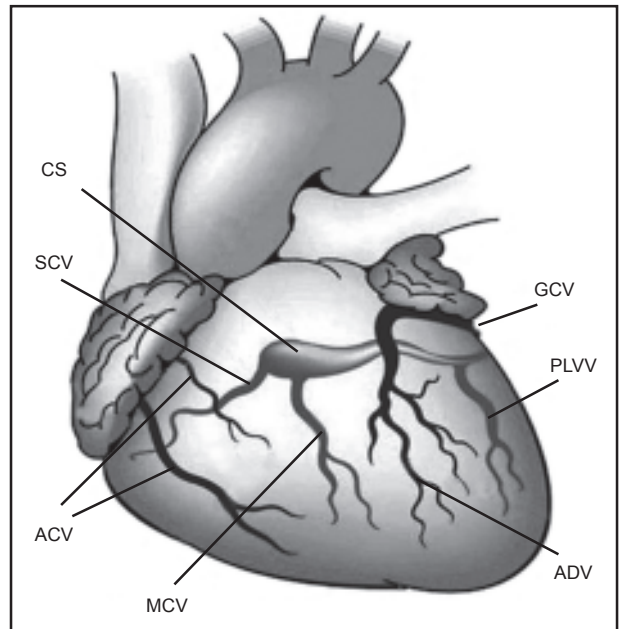


Figura 1. Anatomía del seno coronario y de las venas cardíacas principales.

CS: seno coronario; GVC: gran vena cardíaca; PLVV: vena posterior del ventrículo izquierdo; ADV: vena interventricular anterior; MCV: vena cardíaca media; ACV: venas cardíacas accesorias; SCV: venas cardíacas menores (reproducida con autorización).

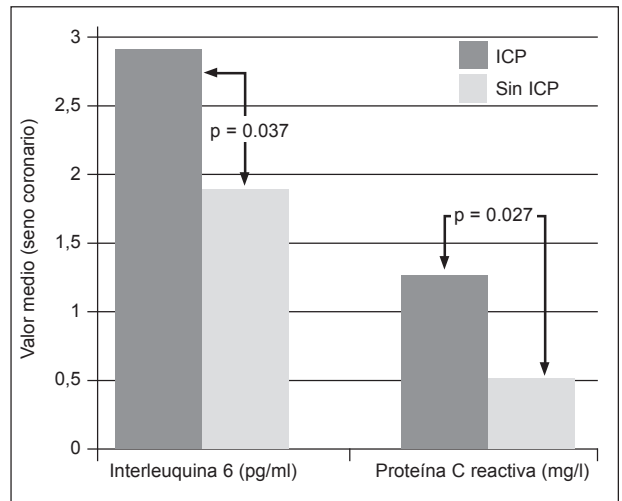


Figura 2. Las barras del gráfico representan los valores medios sinusales de IL-6 y PCR en relación con el uso de la ICP en pacientes con EC, y el nivel de significación correspondiente (prueba *t* de Student).

ICP: intervención coronaria percutánea.

con EC, y se consideró exitosa cuando se estimó que se producía una reducción de la estenosis residual $\geq 50\%$, evaluada visualmente, luego del procedimiento.

El equipo de ICP tomó muestras sanguíneas heparinizadas (5 ml cada una) durante la sesión de AGC del SC inmediatamente después de completar los procedimientos coronarios. Se utilizó la técnica de Judkins o la técnica percutánea en la arteria radial para realizar los procedimientos coronarios. Tomamos imágenes del SC durante la fase venosa de la AGC izquierda e insertamos un catéter Judkins derecho en el SC, mediante la aproximación a

través de la vena yugular derecha. La colocación correcta fue verificada mediante fluoroscopia simultánea de las vistas frontal y lateral. Las muestras de sangre obtenidas fueron centrifugadas a 3 000 rpm durante 10 minutos a 4° C, se tomó el suero e inmediatamente fue conservado congelado a -80° C en pequeños tubos para futuros ensayos.

En el suero del SC, medimos los niveles de IL-6 mediante el ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) con equipos Pelikine Compact, Sanquin Reagents (Amsterdam, Países Bajos) y el uso del principio *sándwich ELISA*. Los niveles de PCR fueron medidos mediante la técnica de inmunonefelometría en látex de alta sensibilidad. El análisis de los datos fue realizado con el SPSS para Windows versión 13 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU.). La normalidad en la distribución de los valores de las diferentes variables fue constatada con la prueba de de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Los resultados de las variables continuas están expresados como media \pm desviación estándar (DE). Las diferencias entre las medias de las distintas variables fueron evaluadas mediante la prueba *t* de Student de dos colas. La correlación entre las variables continuas fue valorada con el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró significativo un valor bilateral de $p \leq 0.05$ y se utilizó para todos los análisis.

El valor medio de la IL-6 coronaria fue significativamente más elevado en los pacientes con EC en los que se les realizó la ICP en comparación con los que no se les efectuó (2.9 ± 1.23 vs. 1.87 ± 0.9 pg/ml, respectivamente, $p = 0.037$; Figura 2). De un modo similar, el valor medio de la PCR coronaria se encontró significativamente más elevado en pacientes con EC en los que se llevó a cabo la ICP comparados con aquellos que no tenían EC (1.244 ± 0.72 vs. 0.498 ± 0.51 mg/l, respectivamente, $p = 0.032$; Figura 2). Los valores de IL-6 coronarios tuvieron una correlación positiva con los niveles de PCR coronarios ($r = 0.374$, $p = 0.017$).

Los resultados muestran que los valores medios de IL-6 y PCR coronarios eran más elevados en quienes fueron sometidos a la ICP en comparación con los que no lo fueron. En un estudio se documentó que la ICP puede inducir inflamación local a nivel de la interfaz endotelial por contacto directo e inflamación remota como resultado del microembolismo.¹⁴ Sin embargo, nos enfocamos en la verificación del lugar donde se produce la liberación de IL-6 y PCR mediante la supresión de las fuentes alejadas de estos mediadores debido a nuestra gran proximidad al árbol coronario. Por lo que sugerimos que el franco incremento de la IL-6 y el moderado aumento en la PCR luego de la ICP en pacientes con EC puede ser atribuido a su liberación desde el ateroma coronario de manera secundaria al efecto mecánico directo aplicado sobre el mismo ateroma como resultado del inflado del balón y la utilización del *stent*. La liberación de IL-6^{15,16} por el endotelio dañado, que también fue encontrada en grandes cantidades en las placas de ateroma,¹⁷ y el reciente hallazgo de la producción, también, de PCR dentro de la placa,¹⁸ apoyan esta sugerencia. La correlación positiva encontrada en nuestra investigación entre los valores coronarios de IL-6 y PCR concuerda con lo informado en el estudio previo de Maat y Kluft.¹⁹ Se ha documentado que la IL-6 regula la síntesis de la PCR en el hígado.²⁰ Sin embargo, la correlación positiva sugiere la importancia del ateroma coronario como una fuente destacada en la producción simultánea de estos dos marcadores.

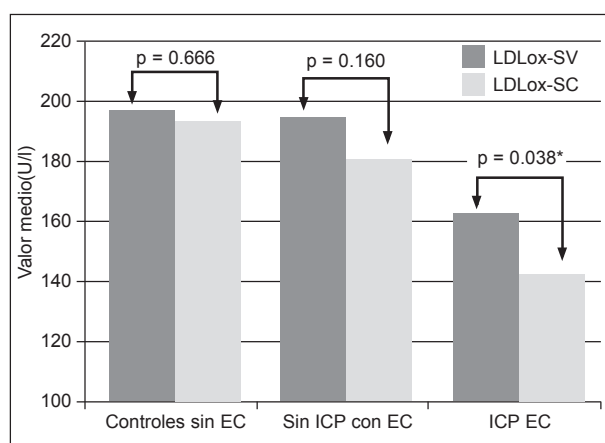


Figura 3. Las barras del gráfico representan los niveles medios de LDL oxidadas en el seno de Valsalva (SV) y en el seno coronario (SC) de cada grupo de pacientes y el nivel de significación correspondiente (prueba de la *t* para muestras apareadas).

Tabla 1. Características basales de la población estudiada (n = 87)

Variable	Estadística
Edad (año)	67.9 \pm 9.8
Hombre/mujer	60/27
IMC (kg/m ²)	24 \pm 3.3
Fumador (actual)	45 (52%)
Hipertensión (esencial)	56 (64%)
Diabetes mellitus	29 (33%)
EC grado angiográfico	
Control (ninguna estenosis coronaria significativa)	24 (28%)
EC Leve (un vaso con estenosis)	33 (38%)
EC grave (≥ 2 vasos con estenosis)	30 (34%)
Medicaciones	
ECA/BRA	45 (52%)
Betabloqueantes	25 (29%)
Estatinas	38 (44%)

Los valores son expresados como media \pm DE o número de sujetos (%).

IMC: índice de masa corporal; EC: enfermedad coronaria; ECA: enzimas convertidoras de la angiotensina; BRA: bloqueadores de los receptores de angiotensina.

Lipoproteínas de baja densidad oxidadas en la circulación coronaria y su asociación con la ICP

Se considera que las lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) tienen un papel clave en la aparición de la aterosclerosis.^{21,22} Además, los niveles elevados de LDLox se relacionan estrechamente con la presencia –detectada mediante angiografía– del complejo morfológico de la lesión por la trombosis coronaria.²³ También se ha comprobado que las LDLox plasmáticas están asociadas a los síndromes coronarios agudos.²⁴ Numerosos estudios clínicos evaluaron los niveles séricos de LDLox en pacientes con EC y solamente uno²⁵ examinó su asociación con la ICP. En todos estos trabajos, la medición fue en sangre periférica, de esa manera la información obtenida no puede describir de modo preciso la dinámica de las LDLox en el medio coronario. En ese estudio²⁶ investigamos la dinámica (producción, consumo o liberación) de LDLox y el posible efecto de la ICP sobre sus niveles dentro de la circulación coronaria de pacientes con EC, mediante la técnica de toma de muestras en lugares específicos. En este caso nos aproximamos a la región

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio y comparación de la población estudiada

Variables	Controles sin EC (n = 32)	Sin ICP (n = 54)	ICP (n = 27)	p
Edad (años)	66.3 ± 9.4	70.4 ± 8.2	64.8 ± 10.3	0.020*
Género				
Hombres (n = 81)	19 (59.4%)	43 (79.6%)	19 (70.4%)	0.129
Mujeres (n = 32)	13 (40.6%)	11 (20.4%)	8 (29.6%)	
Peso corporal (kg)	60.5 ± 12.1	61.2 ± 10.5	64.9 ± 10.3	0.245
Altura (cm)	159.2 ± 9.2	160.6 ± 7.4	163.8 ± 10.5	0.126
IMC (kg/m ²)	23.7 ± 3.5	23.7 ± 3.4	24.2 ± 2.7	0.824
Hipertensión	16 (50.0%)	41 (75.9%)	17 (63.0%)	0.048*
Diabetes	5 (15.6%)	21 (38.9%)	8 (29.6%)	0.075
Fumadores (actuales)	10 (31.3%)	38 (70.4%)	17 (63.0%)	0.001**
Obesidad (IMC ≥ 25 kg/m ²)	9 (28.1%)	20 (37.0%)	10 (37.0%)	0.397
Estatinas	10 (31.3%)	25 (46.3%)	13 (48.1%)	0.312
ECA/BRA	10 (31.3%)	30 (55.6%)	14 (51.9%)	0.082
Betabloqueantes	8 (25.0%)	16 (29.6%)	9 (33.3%)	0.778
HbA _{1c} (%)	5.4 ± 0.56	5.8 ± 1.1	5.9 ± 1.3	0.082
Colesterol total (mg/dl)	190.6 ± 39.4	189.5 ± 34.0	182.4 ± 29.0	0.630
HDLc (mg/dl)	53.1 ± 16.7	47.6 ± 10.4	48.3 ± 12.9	0.271
LDLc (mg/dl)	109.4 ± 30.1	117.8 ± 33.6	106.2 ± 26.1	0.271
Triglicéridos (mg/dl)	140.7 ± 90.4	133.5 ± 70.4	142.9 ± 70.7	0.859
LDLox-VS (U/l)	195.7 ± 70.4	193.4 ± 80.9	160.6 ± 64.4	0.126
LDLox-CS (U/l)	192.1 ± 73.4	179.9 ± 78.3	139.9 ± 61.9	0.020*
Delta LDLox (U/l)	3.6 ± 46.0	13.4 ± 69.3	20.6 ± 49.1	0.534
Delta LDLox (rango)	[-92.6 a 97.3]	[-308.3 a 187.9]	[-87.2 a 111.0]	-

La información es expresada como media ± DE [rango] o número de sujetos (%).

ICP: intervención coronaria percutánea; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDLc: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; LDLox: lipoproteínas de baja densidad oxidada; SV: seno de Valsalva; SC: seno coronario; Delta LDLox: SV menos el valor en el SC de las LDLox. Las otras abreviaciones como en la Tabla 1.

*: p < 0.05; **: p < 0.01 (prueba de análisis de varianza de una vía).

coronaria tan cerca como resulta posible, de manera tal que la sangre analizada pueda representar –hasta un alto grado de confianza– la dinámica de las LDLox en la circulación coronaria y su respuesta inmediata a la ICP.

Es ese estudio,²⁶ reclutamos 113 sujetos estables admitidos en nuestro hospital (81 hombres, media de edad 68.0 ± 9.3 años, rango 46-82 años), a los que se les realizó una cateterización electiva con fines diagnósticos, terapéuticos o de control. Los detalles de los procedimientos coronarios fueron descritos previamente en otra revisión.¹² Se realizó ICP en 27 pacientes con EC (incluyendo a los que se les colocó un *stent*). Se tomaron muestras de sangre heparinizada (5 ml cada una) del SV y del SC durante la cateterización en todos los pacientes. Cuando estaba planificada una ICP, las muestras del SV eran tomadas antes del procedimiento, mientras que las muestras del SC fueron tomadas inmediatamente luego de su realización.

Los sujetos fueron clasificados en grupos de acuerdo con los hallazgos en la AGC: controles sin EC (sin evidencia de EC significativa), EC sin ICP y EC con ICP. Las LDLox se midieron con un método ELISA específico, sensible para la detección de LDL modificadas por malonaldehído, descrito previamente.²⁷ La clasificación y las características de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla 2.

En el análisis de varianza, el valor medio de LDLox-SV mostró una leve tendencia negativa ($p_{\text{tend}} = 0.074$) al desplazarse de un ateroma coronario virtualmente ausente (controles sin EC) a ateroma estable (grupo sin ICP) a la rotura de la placa (grupo ICP). Sin embargo, el valor medio de LDLox-SV no presentó diferencias significativas entre los tres grupos. Por otra parte, esta tendencia negativa fue significativa para el promedio de LDLox-SC ($p_{\text{tend}} = 0.008$).

La diferencia significativa del promedio de LDLox-SC ($p = 0.020$, Tabla 2) fue atribuida, como se muestra en las comparaciones *post hoc*, a las discrepancias entre los controles sin EC y el grupo ICP; pero no hubo diferencias significativas con respecto al uso de ICP en pacientes con EC.

Para evaluar el efecto de la ICP sobre los niveles de las LDLox dentro de la circulación coronaria presentamos la diferencia promedio entre los sitios donde se obtuvieron las muestras (valor SV menos valor SC, denominado Delta LDLox) en lugar de presentar la media de LDLox en cada locación. Nuevamente, no hubo diferencias significativas (*post hoc* $p = 0.875$) de Delta LDLox entre los grupos con ICP y sin ICP (Tabla 2). La media de las LDLox en SV y en SC a lo largo de los tres grupos mostró una asociación débil entre los niveles de LDLox en la circulación coronaria con la presencia y el estado de los ateromas coronarios. En otras palabras, los niveles medios de LDLox en el SV y en el SC tienden a ser iguales (Delta LDLox más bajo) en los controles sin EC (es decir sin lesiones ateromatosas significativas), mientras que el nivel de LDLox tiende a disminuir en el SC en presencia de un ateroma coronario (sin ICP), y a aumentar con la ruptura del ateroma (mediante ICP). Estos hallazgos nos llevaron a la hipótesis de que el ateroma coronario podría fijar las LDLox, especialmente si se produce la ruptura mecánica mediante la ICP. Para investigar esta presunción, comparamos los niveles de LDLox en el SV y en el SC dentro de cada grupo, para los cual utilizamos la prueba *t* para muestras apareadas (Figura 3). Los resultados no presentaron diferencias significativas en los controles sin EC (SV-SC diferencia apareada = 3.6 ± 46.0 U/l; valor de *p* alto = 0.666) y sin ICP (13.4 ± 69.3 U/l; *p* moderada = 0.160); pero resultaron significativos en el grupo con ICP (20.6 ± 49.1 U/l; $p = 0.038$).

En su estudio con 141 sujetos (69% sometidos a ICP), Tsimikas y col. demostraron que la ICP se asocia con incrementos bruscos de los niveles plasmáticos de las LDLox secundarios a la compresión mecánica o a la ruptura de la placa aterosclerótica, de pacientes con EC.²⁵ Esta controversia con nuestros resultados podría explicarse por la técnica de muestreo, dado que Tsimikas y col. estudiaron muestras de sangre periférica sin aproximarse al sitio del compromiso coronario. A pesar de que el tamaño de nuestra muestra fue más pequeño, no parece que nuestros resultados puedan ser modificados (p. ej.: liberación en lugar de reducción de LDLox luego de la ICP) por una muestra de mayor tamaño.

Reconocemos algunas limitaciones en esta investigación. Primero, no hicimos un seguimiento de los niveles de LDLox coronarias luego de la ICP, debido a la extraordinaria dificultad técnica y al riesgo para el paciente. A causa del pequeño tamaño de la muestra y el diseño transversal de esta investigación, resulta algo especulativo el concepto de que las LDLox pueden estar reducidas por la captación en el ateroma coronario durante el tránsito por el lecho coronario, y requiere la validación en una gran cohorte prospectiva de pacientes. Además, no existe un informe previamente publicado que dé cuenta de la reducción de un marcador proteico durante el tránsito por un ateroma vascular. Sin embargo, el procedimiento de la ICP puede conducir a la ruptura de la placa aterosclerótica y a la liberación de su contenido de macrófagos; se ha comentado que una vez formadas las LDLox son transportadas dentro de los macrófagos de la pared arterial de las coronarias, que las incorporan con avidez y las degradan, lo que lleva a la formación de células espumosas.²⁸

El autoanticuerpo anticitoplasma de neutrófilos específico para mieloperoxidasa en la circulación coronaria

Numerosos hallazgos e investigaciones recientes comprobaron la naturaleza inflamatoria de la aterosclerosis.⁵ Además de la inflamación, se señala la presencia de mecanismos inmunitarios subyacentes implicados en el proceso de aterogénesis.²⁹ Las observaciones derivadas de estudios *in vitro* y de modelos con animales apoyan la opinión de que los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos específicos para mieloperoxidasa (MPO-ANCA) son patogénicos y contribuyen a la inflamación vascular.³⁰ Más aun, se ha mostrado que colaboran de manera directa en la aparición de vasculitis en seres humanos.³¹ El primer estudio de MPO-ANCA en la circulación coronaria informó un aumento en su producción en correlación con la arteritis inducida experimentalmente en ratones.³² Por lo tanto, este trabajo³³ es una prolongación de los estudios que actualmente se realizan sobre el MPO-ANCA en la circulación coronaria e investiga –por primera vez– la posible relación con la EC y algunos marcadores citoquinas/inflamatorios en el medio coronario humano.

El grupo de estudio estuvo formado por 28 hombres y 11 mujeres, que fueron admitidos de manera consecutiva en nuestro hospital por diagnóstico presuntivo o confirmado de EC. El rango de edad fue de 47-82 años (media 68 ± 9.3 años) y se les había comprobado la ausencia de síndromes clínicos de vasculitis. A todos se les realizó una AGC con fines diagnósticos, terapéuticos o de control. Los detalles de los procedimientos coronarios fueron descritos previamente en otra revisión.¹² Se extrajeron muestras de sangre heparinizada (5 ml cada una) del SC durante la cateterización. Los títulos plasmáticos de MPO-ANCA, IL-6 y LDLox fueron calculados mediante equipos de ELISA y se utilizó el principio *sándwich*

ELISA, mientras que los niveles de PCR fueron medidos con técnicas de inmunonefelometría en látex. Los resultados para las variables continuas fueron expresados como media \pm ESM (error estándar de la media).

De los 39 sujetos estudiados, 30 (77%) fueron diagnosticados mediante angiografía y presentaban EC, mientras que 9 individuos (23%) no padecían EC (se los consideró controles). El título medio de MPO-ANCA era más alto en el grupo de pacientes con EC que en el grupo control (1.95 ± 0.354 vs. 1.288 ± 0.361 U/ml) pero esta diferencia no fue significativa ($p = 0.336$). Luego del ajuste por edad, sexo, índice de masa corporal y estadio de la EC se observó una correlación positiva significativa entre los títulos de MPO-ANCA coronarios y los niveles de PCR ($r = 0.458$, $p = 0.024$) e IL-6 ($r = 0.511$, $p = 0.011$). La correlación entre los niveles de MPO-ANCA y los parámetros del perfil lipídico (colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, colesterol asociado a LDL y triglicéridos) y también a las LDLox fue débil ($r < \pm 0.2$) y no significativo ($p \geq 0.05$).

En este estudio, los títulos de MPO-ANCA fueron más altos en los pacientes con EC que en los controles sin EC. Sin embargo, esta diferencia no arribó a niveles estadísticamente significativos, sin embargo se podría lograr una diferencia significativa estudiando un mayor número de sujetos. Por otra parte, encontramos una correlación significativa entre la concentración de MPO-ANCA y los niveles tanto de PCR como de IL-6 en la circulación coronaria. Con respecto a esto, es conocido que la PCR y la IL-6 están íntimamente relacionadas con la patogénesis de la EC.^{34,35} Además, la IL-6 es un activador importante de las células inmunitarias en el contexto cardiovascular.³⁴ También se ha informado que el ANCA activa neutrófilos y monocitos relacionados con las citoquinas y actúa en asociación con quimioquinas para producir adherencia de los leucocitos a la pared vascular con el daño subsiguiente.³⁶ El ANCA, por otra parte, juega un papel en el mantenimiento de la inflamación al inducir la desgranulación de los leucocitos como ha sido demostrado *in vitro*.³⁷ Una hipótesis difundida es que el ANCA y los estímulos que promueven la inflamación tienen sinergia entre sí para causar el proceso inflamatorio.³⁰ Este conjunto de eventos nos puede llevar a sugerir la posible participación del MPO-ANCA como un puente entre los mecanismos inflamatorios y autoinmunitarios de la aterogénesis coronaria mediante la modulación de algunos marcadores/citoquinas favorecedores de la inflamación, más que a través de su acción directa.

Reconocemos ciertas limitaciones en nuestro trabajo. Primero, es un estudio piloto con una muestra pequeña que no nos permite sacar conclusiones firmes sobre los resultados. Sin embargo, podemos verlo como una clave inicial positiva que justifica la necesidad de nuevos estudios a mayor escala. Segundo, las correlaciones encontradas en nuestros resultados no implican una relación causa-efecto, pero como son de valor moderado-alto, pueden llevarnos a suponer su importancia. Además, no medimos otros marcadores/citoquinas inflamatorios (como el factor de necrosis tumoral alfa, la leptina, etc.) que pueden ser de importancia para instalar la interacción con el MPO-ANCA dentro del medio coronario.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 5/4/2008 - Aprobación: 15/12/2008

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 - Trastornos de la Respiración Asociados con el Sueño: Mecanismos Neurovegetativos y Arritmias

Leung R

University of Toronto, Toronto, Canadá

[Sleep-Disordered Breathing: Autonomic Mechanisms and Arrhythmias]

Progress in Cardiovascular Diseases 51(4):324-338, Ene 2009

Las apneas obstructiva y central del sueño se asocian con un aumento considerable del riesgo de eventos cardíacos. La presión positiva continua en la vía aérea sería especialmente útil para el tratamiento de algunos pacientes.

Se estima que entre el 2% y el 4% de los sujetos de mediana edad presentan apnea obstructiva del sueño (AOS). Esta se caracteriza por el colapso recurrente de la vía aérea durante el sueño –apnea, seguida de hiperpnea–. La AOS tiene consecuencias importantes sobre la calidad del sueño y sobre el rendimiento diurno; asimismo, en los últimos años diversos estudios demostraron que se asocia con el aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares, entre ellas, hipertensión, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En la apnea central del sueño (ACS) no hay esfuerzo respiratorio; en la respiración de Cheyne-Stokes (una forma de ACS), las fases de apnea alternan con períodos de hiperventilación. Si bien es mucho menos frecuente que la AOS, la ACS es muy común en los enfermos con ICC (30% al 40% de los casos). La gravedad de la apnea se valora con el índice de apnea-hipopnea (número de episodios por hora de sueño). La AOS y la ACS predisponen a la aparición de arritmias por mecanismos tanto directos como indirectos. En esta revisión, el autor comenta los posibles factores que participan en la aparición de arritmias nocturnas en relación con los efectos fisiológicos agudos sobre el sistema cardiovascular.

Efectos cardíacos y neurovegetativos del sueño normal

El sueño se divide en dos estados neurofisiológicos distintos: el sueño con movimientos oculares rápidos (*rapid eye movement* [REM]) o sueño activo y el sueño no REM o sueño tranquilo; cada uno tiene consecuencias fisiológicas diferentes. Durante el sueño no REM la actividad mental es mínima y los sistemas respiratorio y cardiovascular están controlados por factores químicos y metabólicos. Por el contrario, en el sueño REM hay activación del sistema nervioso.

Sueño no REM

El sueño no REM se acompaña de una reducción progresiva de la respiración central con descenso de la ventilación; en consecuencia, la PaCO₂ aumenta y la PaO₂ desciende gradualmente entre las fases 1 a 4 del sueño no REM. La regulación neurovegetativa cardiovascular semeja estos cambios: el tono del sistema nervioso parasimpático aumenta, mientras que la actividad del sistema nervioso

simpático (SNS), la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial, el volumen minuto y la resistencia vascular periférica disminuyen.

Despertares

El sueño puede interrumpirse por despertares breves que se producen espontáneamente o en respuesta a diversos estímulos. Estos episodios se caracterizan por un incremento brusco de la ventilación, superior al esperado por los niveles de la PaCO₂. Asimismo, hay un aumento de la presión arterial y de la FC en asociación con el incremento súbito de la actividad del SNS. Este estado, por lo tanto, es diferente del de la vigilia normal, con mayor actividad cardiovascular y respiratoria.

Diversos estudios revelaron que la mayor incidencia de muerte súbita y de descargas de los desfibriladores se presenta en el período de transición del sueño a la vigilia. Asimismo, los despertares que se producen cientos de veces durante el sueño en los pacientes con trastornos de la respiración asociados con el sueño son potencialmente arritmógenos.

Sueño REM

En esta fase, la respiración se torna menos dependiente de los reflejos químicos y está más relacionada con otros factores. La reducción del tono de los músculos respiratorios no diafragmáticos se asocia con disminución de la ventilación y con aumento de la PaCO₂. La respiración y la FC son más irregulares. Cabe recordar que, en los adultos, el 85% del sueño transcurre como sueño no REM, de manera tal que predomina la relajación cardiovascular y neurovegetativa. Los trastornos de la respiración vinculados con el sueño, sin embargo, comprometen considerablemente la estabilidad eléctrica del miocardio y aumentan el riesgo de arritmias.

Apnea del sueño y sistema nervioso autónomo

La AOS y la ACS afectan la regulación cardíaca neurovegetativa, un fenómeno que se atenúa en presencia de una mayor concentración de oxígeno. El aumento del tono del SNS durante los episodios de AOS es responsable de la elevación de la FC y de la presión arterial que se produce poco después de finalizada la apnea. Estos incrementos repetitivos de la presión arterial se oponen a la caída habitual que tiene lugar durante el sueño normal y pueden inducir un patrón nocturno *nondipping*.

Los trastornos neurovegetativos ocasionados por la AOS también se observan en el estado de vigilia. De hecho, los pacientes con AOS tienen una mayor actividad diurna del SNS respecto de los controles similares en edad, sexo e índice de masa corporal. El tratamiento de la AOS, por ejemplo con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), se asocia con la reducción de los niveles urinarios de catecolaminas por la noche.

La variabilidad de la FC (VFC) durante el día es una característica fisiológica; la mayor VFC se considera saludable, mientras que su reducción en los pacientes con enfermedades cardíacas confiere un pronóstico adverso. La VFC de alta frecuencia está modulada esencialmente por

la actividad cardíaca vagal, mientras que la de baja frecuencia está regulada por la actividad simpática; los mecanismos que determinan la VFC a muy baja frecuencia no se comprenden con exactitud. En los sujetos con apnea del sueño moderada a grave, la VFC total y de alta frecuencia se reducen, mientras que la VFC de baja frecuencia y el cociente entre ésta y la de alta frecuencia (un marcador del equilibrio simpático-vagal) aumentan. Los hallazgos en conjunto sugieren que, en el contexto de la AOS, disminuye la modulación parasimpática de la FC mientras que se incrementa la regulación simpática (un patrón opuesto al que se produce durante el sueño normal). Sin embargo, la valoración de la VFC puede ser difícil en los enfermos con AOS.

Los pacientes con ICC y AOS presentan una actividad muscular simpática diurna más alta y una mayor respuesta de ésta a las apneas obstructivas estimuladas (maniobras de Mueller); en conjunto, la información sugiere que la ICC agrava la respuesta simpática a la AOS. El tratamiento con CPAP normaliza la VFC y reduce considerablemente el nivel de actividad muscular simpática durante el día.

La mayoría de los estudios en sujetos con ICC y apnea prestó atención a la ACS. Una de las primeras investigaciones reveló una disminución global de la VFC de alta frecuencia (parasimpática) con conservación importante de la de muy baja frecuencia. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por otros trabajos. No obstante, añade el autor, en un estudio se observó una mayor VFC en todas las frecuencias, situación que cuestiona la utilidad de la valoración de este parámetro en los pacientes con AOS, ya que los patrones anormales de respiración pueden influir en la VFC, independientemente de los cambios en la regulación neurovegetativa.

Modulación de la actividad neurovegetativa por la apnea del sueño: posibles mecanismos

La FC aumenta durante la inspiración y disminuye en la espiración, un patrón mediado por el sistema parasimpático. Aunque la actividad simpática también oscila, el efecto es mucho menor.

Los mecanismos centrales, los reflejos que surgen en el pulmón y en los receptores cardíacos, los reflejos arteriales de los barorreceptores y los reflejos que surgen en los receptores químicos por las oscilaciones en los gases en sangre serían los mecanismos involucrados en el acoplamiento cardiorrespiratorio agudo neurovegetativo.

Un estudio en perros reveló que la actividad de las neuronas motoras inspiratorias del centro respiratorio en el tronco encefálico inhiben directamente la descarga cardíaca vagal; como consecuencia hay un aumento de la FC. Por el contrario, la apnea induce estimulación vagal y bradicardia. Los trabajos en animales también sugieren que el acoplamiento cardiorrespiratorio se produce a nivel central; aunque en los seres humanos la información al respecto es limitada, los datos indirectos a partir de pacientes sometidos a trasplante de pulmón apuntan en el mismo sentido.

Durante la inspiración, el aumento del volumen de los pulmones se asocia con estimulación de los receptores de adaptación lenta al estiramiento y con aumento de la FC. Por el momento no se sabe si el estiramiento pulmonar inhibe directamente las vías vagales al corazón o si actúa en forma indirecta mediante la inhibición de neuronas respiratorias centrales. Sea cual fuere el mecanismo, en la AOS y en la ACS estos reflejos están aumentados. La hipoxia y la hipercapnia también modifican la función cardíaca y respiratoria.

En resumen, señala el experto, existen numerosos mecanismos por los cuales la respiración influye sobre el

sistema nervioso autónomo, y algunos de ellos podrían ser importantes en las oscilaciones cardíacas asociadas con la apnea del sueño.

Apnea del sueño y arritmias cardíacas

La AOS puede inducir diversas arritmias, entre ellas, bloqueo y taquicardia ventricular; dichos trastornos podrían estar involucrados en el aumento del riesgo de muerte súbita en estos pacientes.

Bradycardia y bloqueo cardíaco

La AOS se caracteriza por variaciones cíclicas en la FC (aumento durante las hiperpneas y caída durante la apnea). En las situaciones extremas, la bradicardia vagal puede asociarse con bloqueo de segundo y de tercer grado. Diversos estudios revelaron una frecuencia de bloqueo del 18% al 50% en los pacientes con AOS. Por el contrario, una investigación encontró una prevalencia muy inferior, del 1% al 5%, no más alta que la que se observa en los sujetos sin AOS.

Todavía no se sabe por qué una minoría de pacientes con AOS presenta bradiarritmias, pero la hipoxia podría desempeñar un papel importante. En un estudio, los trastornos leves de la conducción fueron muy frecuentes y revirtieron con el tratamiento con atropina. La información en conjunto sugiere que las bradiarritmias que aparecen en el contexto de la AOS no obedecen a trastornos estructurales del sistema de conducción sino al incremento del tono vagal durante las apneas. Por lo general, las bradiarritmias más graves se relacionan con la frecuencia de las apneas y con hipoxia más importante. La traqueostomía o la CPAP son útiles para suprimir las bradiarritmias.

Arritmias ventriculares

Algunos grupos encontraron una prevalencia elevada de arritmia ventricular nocturna en los pacientes con AOS. Un trabajo refirió una frecuencia de ectopia ventricular del 20% en 400 sujetos con AOS. En la mayoría de los casos, los latidos ventriculares ectópicos estuvieron asociados con el sueño; algunos enfermos también presentaron taquicardia ventricular no sostenida exclusivamente durante el sueño, un patrón opuesto al que se observa en los individuos sin apnea.

La ectopia ventricular y la taquicardia se relacionan con la desaturación más grave de oxígeno, un fenómeno que sugiere que la hipoxia inducida por la apnea participa en la aparición de estas arritmias. En los pacientes con enfermedad coronaria, la AOS puede desencadenar infarto de miocardio.

El *Sleep Heart Study*, un estudio multicéntrico amplio, reveló una prevalencia significativamente más alta de taquicardia ventricular no sostenida y de complejos ventriculares ectópicos en los pacientes con trastornos de la respiración asociados con el sueño en comparación con los individuos sin estas alteraciones (4.8% respecto del 0.9%). Por su parte, una investigación en 112 sujetos sometidos a polisomnografía y que luego fallecieron en forma súbita reveló que en el 46% de los pacientes con AOS la muerte tuvo lugar entre la medianoche y las 6 de la mañana (el porcentaje esperado es del 25%). En otro estudio efectuado en enfermos con AOS grave no tratada se constató una mayor incidencia de eventos cardiovasculares fatales y no fatales en comparación con los individuos sin apnea del sueño; en cambio, la incidencia de



eventos cardíacos no fue mayor en los pacientes con apnea leve a moderada.

Las arritmias ventriculares tienen mayor importancia aun en los individuos con insuficiencia cardíaca, por la mayor mortalidad asociada con esta última enfermedad. El autor recuerda que alrededor de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca fallece súbitamente. Los sujetos con ICC e hipocapnia (PaCO_2 por debajo de los 35 mm Hg) tienen una prevalencia más alta de ACS y de latidos ventriculares ectópicos. Un estudio reveló una mayor frecuencia de arritmias ventriculares en los pacientes con insuficiencia cardíaca y con ACS grave; el tratamiento de la ACS con CPAP o con dióxido de carbono por vía inhalatoria redujo la frecuencia de los latidos ventriculares prematuros. Los datos en conjunto sugieren que la respiración, y no la hipoxia, es el factor que determina la aparición de ectopia.

En los enfermos con AOS, los latidos ventriculares prematuros se producen principalmente durante la apnea y no en la fase de hiperpnea. Durante la apnea aumenta la conducción respiratoria y se producen los cambios más importantes en la presión intratorácica y en los gases en sangre. Por ende, la irritabilidad ventricular es mayor. En cambio, en los pacientes con ACS, la fase de apnea se caracteriza por ausencia de conducción respiratoria y las modificaciones en la presión intratorácica y en los gases en sangre son leves; por lo tanto, la saturación más baja de oxígeno se observa durante la hiperpnea y no en la apnea.

Arritmias supraventriculares

La hipoxia, la mayor actividad del SNS y el estiramiento miocárdico también participarían en la aparición de arritmias supraventriculares.

Tratamiento

Un estudio en 50 pacientes con AOS sometidos a traqueostomía reveló la supresión de las bradiarritmias en todos los casos y el alivio de la actividad ventricular ectópica en 14 de 18 enfermos. La CPAP se asoció con los mismos resultados. En otro trabajo, la administración de CPAP durante 1 mes se vinculó con una reducción del 58% en la frecuencia de latidos ventriculares prematuros en pacientes con AOS e ICC.

La eliminación de la ACS en los enfermos con ICC –mediante CPAP o inhalación de CO_2 – reduce la ectopia ventricular. Sin embargo, el efecto de la CPAP sobre la supervivencia todavía no se definió.

Conclusión

La AOS es muy frecuente en la población general y la ACS es común en los enfermos con ICC; en ellos, el riesgo de arritmias graves y de muerte súbita es sustancial. Las dos formas de apnea modifican la actividad del SNS, con mayor riesgo proaritmógeno. Sin embargo, por ahora no se conoce con precisión cuál es el mecanismo de mayor influencia en el aumento del riesgo y este desconocimiento genera dudas considerables a la hora de decidir qué pacientes deben ser tratados. La CPAP, aunque útil en algunos casos, es una modalidad de terapia que no es bien tolerada; además, el beneficio en términos de supervivencia es incierto, especialmente en los enfermos con ICC y ACS. La mejor comprensión de los mecanismos involucrados en los trastornos de la respiración asociados con el sueño seguramente permitirá una estrategia más adecuada, concluye el experto.

2 - Detección de la Disfunción Ventricular Izquierda con el Índice de Tei en Pacientes con Insuficiencia Mitral y Fracción de Eyección Normal antes de la Cirugía Valvular Mitral

Takasaki K, Gillinov A, Shiota T y colaboradores

Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EE.UU.

[Detection of Left Ventricular Dysfunction With Tei Index in Normal Ejection Fraction Patients With Mitral Regurgitation Before Mitral Valve Surgery]

American Journal of Cardiology 103(7):1011-1014, Abr 2009

El índice de Tei es un parámetro de cálculo sencillo con importante valor predictivo para estimar la fracción de eyección ventricular izquierda en la etapa posoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía valvular mitral.

La insuficiencia mitral (IM) crónica provoca disfunción progresiva del ventrículo izquierdo (VI). La presencia de esta alteración tiene repercusiones perjudiciales sobre el pronóstico en el período posoperatorio, por lo cual resulta importante la determinación del momento óptimo para la cirugía. No obstante, la determinación de la fracción de eyección (FE), utilizada en forma habitual como parámetro funcional del VI, no es un marcador confiable en los sujetos con IM grave. Si bien la FE puede parecer normal en la mayor parte de los individuos con IM crónica, en el período posquirúrgico suele observarse disfunción del VI, expresada como un descenso de la FE.

En este contexto, los expertos investigaron y compararon diversas variables preoperatorias vinculadas con la función cardíaca y la FE posquirúrgica de individuos con IM crónica grave. Entre estos parámetros se destaca el índice de Tei, que expresa de modo global la función del VI.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo el análisis retrospectivo de los datos de 108 pacientes (72 varones y 36 mujeres), con una media de edad de 56 ± 12 años, FE aparentemente normal e IM grave. Todos los enfermos habían sido operados sin complicaciones mediante reparación mitral con anuloplastia. Se excluyeron los sujetos con enfermedad coronaria coexistente, fibrilación auricular, cirugías cardíacas previas u otras enfermedades valvulares moderadas o graves.

Se efectuó un ecocardiograma convencional bidimensional antes de la cirugía y otro después del procedimiento, con la inclusión de la determinación de la FE y de las características del flujo valvular con técnica Doppler. Se calcularon los tiempos de relajación y de contracción isovolumétrica, así como el índice de Tei, definido como el cociente entre la diferencia entre el intervalo entre el fin y el comienzo del flujo mitral y la duración del flujo aórtico, en relación con el propio flujo a través de la válvula aórtica.

Dos observadores independientes repitieron 10 mediciones del índice de Tei, y se estimó la variación tanto interobservador como intraobservador, determinadas en $0.03 \pm 0.02\%$ y $0.01 \pm 0.01\%$, respectivamente. Los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas, entre las que se incluyeron modelos de regresión lineal y curvas ROC.

Resultados

Los autores señalan que los diámetros de la aurícula izquierda y del VI al final de la diástole, así como el volumen de fin de diástole y la FE se redujeron significativamente después de la cirugía de la válvula mitral. En cambio, el índice de Tei no se modificó significativamente con la

realización del procedimiento quirúrgico. Por otra parte, tanto el diámetro como el volumen de fin de sístole del VI se incrementaron de manera leve pero significativa después de la cirugía. En el 34% de los pacientes ($n = 37$) se confirmó la presencia de disfunción del VI posquirúrgica, definida por una FE < 50%.

Todas las variables determinadas en la etapa prequirúrgica se correlacionaron con la FE en el período posoperatorio. Los parámetros con mayor valor predictor fueron el índice de Tei ($r = -0.64$, $p < 0.0001$) y el volumen de fin de sístole del VI ($r = -0.64$, $p < 0.001$). Asimismo, en el contexto del análisis multivariado, se confirmó que, entre otras variables, el índice de Tei se correlacionaba de forma independiente y significativa con la FE posoperatoria ($p < 0.0001$).

En los análisis de las curvas ROC, los investigadores verificaron que las áreas bajo las curvas para la identificación de disfunción posquirúrgica del VI para el índice de Tei, el volumen de fin de sístole del VI y el diámetro de la aurícula izquierda fueron 0.93, 0.82 y 0.73, respectivamente. Por lo tanto, la sensibilidad y la especificidad del índice de Tei para anticipar la presencia de disfunción posoperatoria del VI se estimaron en 89% y 85%, respectivamente.

En un subanálisis, los expertos dividieron a la población en sujetos sintomáticos ($n = 64$) y asintomáticos ($n = 44$) para confirmar la utilidad de este parámetro en cada grupo. El índice de Tei se correlacionó de manera significativa con la FE en el período posoperatorio en ambas cohortes de pacientes. Un índice de Tei > 0.5 se asoció con buena eficacia diagnóstica tanto en los enfermos sintomáticos como en los individuos sin síntomas, con una sensibilidad del 80% y 93% y una especificidad del 85% y 84%, respectivamente.

Discusión y conclusiones

Según los investigadores, se observó una adecuada correlación entre el índice de Tei en la etapa preoperatoria y la FE en el período posquirúrgico. Si bien se han empleado distintas variables para estimar la probable función del VI después de la cirugía, en general se trata de parámetros invasivos que requieren un tiempo prolongado de determinación. El índice de Tei se caracteriza por ser relativamente independiente del volumen, por la simplicidad de su cálculo y por la escasa variabilidad entre los observadores. En un análisis adicional se observó que el tiempo de contracción isovolumétrica se asociaba con la mayor significación estadística en términos de correlación con la FE posoperatoria, en coincidencia con los resultados de otras investigaciones.

A pesar de que la mayor parte de los sujetos con IM tienen un buen pronóstico después de la cirugía, el enfoque de los individuos asintomáticos es motivo de debate, ya que estos enfermos pueden permanecer sin síntomas durante años y la disfunción del VI puede avanzar sin cambios aparentes en la FE. En función de los resultados obtenidos en éste y otros trabajos, los expertos concluyen que la el índice de Tei puede representar un parámetro de gran utilidad clínica para decidir la conducta terapéutica en sujetos asintomáticos con IM grave y una FE en límites normales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104652

3 - Valor Pronóstico de una Estrategia de Multimarcadores en Pacientes que se Presentan en el Hospital con Dolor Precordial Agudo

McCann C, Glover B, Adgey J y colaboradores

Royal Victoria Hospital, Belfast, Reino Unido

[Prognostic Value of a Multimarker Approach for Patients Presenting to Hospital with Acute Chest Pain]

American Journal of Cardiology 103(1):22-28, Ene 2009

La medición de los niveles de proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos y propéptido natriurético cerebral en pacientes que consultan por dolor precordial, agrega valor pronóstico al ya aportado por la troponina.

En el presente trabajo, los investigadores intentaron evaluar la influencia en el riesgo cardiovascular de diversos biomarcadores no convencionales de daño miocárdico, de actividad neurohormonal y de hemostasia e inflamación vascular, durante 1 año, en pacientes internados por dolor precordial de características anginosas.

Métodos

Fueron incorporados 664 sujetos con dolor precordial agudo anginoso a lo largo de 3 años. Se excluyeron aquellos en quienes no se pudo descartar el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) por haberse tomado la muestra fuera del período de ventana o cuando la muestra fue obtenida luego de la administración de trombolíticos o anticoagulantes. Se midieron los niveles plasmáticos de troponina T (TnT), proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos (H-FABP), fosforilasa de glucógeno BB, propéptido natriurético cerebral (pro-BNP), dímero D, fibrinógeno, proteína C-reactiva (PCR), mieloperoxidasa, metaloproteína 9 de la matriz, proteína plasmática A asociada con el embarazo y el ligando soluble de CD40. Adicionalmente, se registraron los niveles de creatinina sérica para la estimación de la tasa de filtrado glomerular y se consideró como compromiso grave de la función renal, un valor de filtrado glomerular menor de 30 ml/min.

Los autores definieron IAM ante un aumento de los niveles de troponina > 0.03 µg/l, con signos electrocardiográficos de isquemia o infarto o sin ellos. Para el diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST fue necesaria la presencia de un aumento significativo del segmento ST en más de 2 derivaciones contiguas o bloqueo de rama izquierda nuevo. Adicionalmente, diagnosticaron angina inestable en presencia de cambios electrocardiográficos, aunque con niveles de TnT menores de 0.03 µg/l luego de 12 horas.

Se realizó el seguimiento de los pacientes durante 1 año. Se definió como criterio principal de valoración, la asociación de muerte o IAM. Los criterios de valoración secundarios fueron el fallecimiento, el IAM, la revascularización con angioplastia o cirugía o la readmisión por dolor precordial agudo.

Los investigadores analizaron la tasa de riesgo de presentar alguno de estos criterios para el incremento de cada uno de los biomarcadores descritos. Para valorar la contribución independiente de cada uno de estos marcadores al riesgo de eventos, aplicaron un modelo de regresión logística.



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

Resultados

Durante el año de seguimiento se obtuvo información de 550 pacientes y se produjo muerte o IAM en 54 de ellos (9.8%). Estos individuos eran de más edad, con mayor prevalencia de hipertensión arterial y mayor incidencia de cambios electrocardiográficos que sugerían isquemia. Sin embargo, se registró menos prevalencia de antecedentes de dislipidemia en estos enfermos.

Los investigadores describieron el fibrinógeno como el único marcador con distribución normal y observaron que los pacientes que presentaron el criterio principal de valoración tuvieron niveles mayores de TnT, H-FABP, pro-BNP, fibrinógeno y dímero D, en forma estadísticamente significativa. Adicionalmente, mencionan estos marcadores como predictores de muerte o IAM dentro del primer año. Por otro lado, valoraron el riesgo asociado con el incremento combinado de TnT, H-FABP y pro-BNP y observaron que éste fue mayor que los riesgos relacionados con cada uno de ellos considerado en forma independiente. Asimismo, encontraron que el riesgo de muerte o IAM fue significativamente menor en caso de que los tres marcadores fueran negativos.

Además, por medio de un análisis multivariado se demostró que la mayor edad, la hipertrofia ventricular diagnosticada por electrocardiograma y el aumento de los niveles de TnT (mayor de 0.03 µg/l), pro-BNP (superior a 1.371 ng/l) y H-FABP (mayor de 5 ng/ml) fueron predictores independientes de mayor mortalidad o IAM durante el primer año. Sin embargo, ninguno de los marcadores fue un predictor independiente de mayores requerimientos de terapia de revascularización.

Dentro del subgrupo de 286 pacientes a los que se les realizó ecocardiograma, tanto la H-FABP como el pro-BNP fueron predictores de muerte o IAM durante el primer año. No obstante, los investigadores observaron que la función sistólica del ventrículo izquierdo también tuvo valor predictor positivo para fallecimiento e IAM durante el primer año y, al aplicar un análisis multivariado, el pro-BNP dejó de ser predictor independiente de eventos.

Discusión

Los autores destacan como hallazgo principal del estudio, que el incremento de determinados biomarcadores puede predecir el riesgo de eventos adversos cardiovasculares al momento de la admisión hospitalaria, en pacientes que consultan por dolor precordial isquémico. Refieren que, a pesar del tratamiento instaurado, persiste una incidencia de muerte o infarto elevada, por lo que los niveles de H-FABP o pro-BNP pueden agregar información sobre el pronóstico a la que ya aportaba la TnT. De hecho, el grupo de mayor riesgo de eventos fue el que presentaba niveles de los tres marcadores mencionados por encima del valor normal. Sin embargo, cuando se incluyó la disfunción ventricular en el análisis, el pro-BNP dejó de asociarse en forma independiente con una mayor incidencia de muerte o IAM.

Los autores consideran que los hallazgos del presente trabajo son concordantes con los de otros ensayos que señalan el valor pronóstico de la H-FABP o el pro-BNP en pacientes internados por síndrome coronario agudo. Adicionalmente, el estudio TIMI-16 demostró que el análisis de la combinación de biomarcadores presenta valor pronóstico similar. Sin embargo, en esa investigación se utilizó la troponina I, el BNP y la PCR como marcadores de

riesgo. En este contexto, los autores observaron que los marcadores de inflamación tuvieron poco valor como indicadores pronósticos de isquemia en pacientes con dolor precordial.

Por otro lado, los dos marcadores de hemostasia evaluados en el presente estudio no fueron predictores independientes de riesgo, a diferencia de otros ensayos en los que destacan al dímero-D como indicador pronóstico de muerte e IAM, en pacientes con troponina negativa. Los autores opinan que los trabajos previos no habían medido los niveles de H-FABP o pro-BNP, por lo que la regresión logística pudo indicar a los marcadores de hemostasia como predictores independientes.

Adicionalmente, un ensayo prospectivo observacional en 1 448 pacientes con síndromes coronarios agudos de alto riesgo señaló a la H-FABP como predictor de muerte dentro del primer año, incluso con troponina I negativa.

Finalmente, los expertos admiten algunos sesgos durante la realización de la presente investigación. De hecho, los pacientes fueron excluidos si la muestra de sangre era tomada luego de la administración de algún trombolítico, por lo que aquellos que cursaban un IAM con elevación del segmento ST seguramente no fueron considerados. A pesar de este hecho, resaltan el valor de marcadores como la H-FABP para la predicción de riesgo de muerte o IAM.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103340

4 - Miocardiopatía por Estrés luego de la Inyección Intravenosa de Catecolaminas y Agonistas de los Receptores Beta Adrenérgicos

Abraham J, Mudd J, Wittstein I y colaboradores

Johns Hopkins University, Baltimore, EE.UU.

[Stress Cardiomyopathy After Intravenous Administration of Catecholamines and Beta-Receptor Agonists]

Journal of the American College of Cardiology

53(15):1320-1325, Abr 2009

Las catecolaminas y los agonistas de los receptores beta adrenérgicos, aun utilizados en dosis convencionales en tratamientos y pruebas diagnósticas, participarían en la aparición de la miocardiopatía por estrés.

Si bien la miocardiopatía por estrés (ME) estaría mediada por el sistema simpático, su causa sigue siendo desconocida. Es una disfunción profunda aunque reversible, derivada de alguna situación de estrés agudo emocional o físico, que se acompaña de niveles elevados de catecolaminas en sangre; de hecho se han descrito casos en el contexto de tumores secretores de catecolaminas. Las biopsias endomiocárdicas de pacientes con ME muestran necrosis en bandas de contracción, una forma única de lesión de miocitos que se observa en estados de exceso de catecolaminas. Más allá de estas observaciones, no se ha demostrado una relación causal entre la exposición a las catecolaminas y la ME.

Los autores de esta serie de observación de casos describen las características de 9 pacientes que presentaron ME inmediatamente después de la administración intravenosa de catecolaminas y agonistas beta adrenérgicos.

Métodos

En la institución donde trabajan los autores se diagnosticaron 143 casos de ME entre 2001 y 2008. Nueve de ellos (6.3%) la presentaron luego de una aplicación intravenosa de adrenalina o dobutamina. El diagnóstico se realizó sobre la base de patrones característicos de disfunción ventricular izquierda en un territorio más extenso del correspondiente a una coronaria epicárdica determinada (*ventricular ballooning* o abombamiento ventricular). Estos patrones incluyen acinesia apical y medioventricular con conservación de la contracción basal (variante de abombamiento apical), acinesia medioventricular con contracción conservada del ápice y la base (variante de abombamiento medioventricular) y acinesia medioventricular y basal con conservación de la contracción apical (variante de abombamiento basal). Otras características de la ME incluyen una elevación mínima de las enzimas cardíacas pese a la existencia de áreas extensas de acinesia focal, anomalías del electrocardiograma (ECG) que comprenden inversión profunda de las ondas T y prolongación del intervalo QT corregido (QTc), ausencia de enfermedad coronaria en la arteriografía y recuperación rápida de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI).

Los pacientes fueron evaluados con ECG, enzimas cardíacas y ecocardiograma transtorácico seriado.

A 7 participantes se les realizó una arteriografía coronaria de acuerdo con el criterio del médico tratante; en los otros 2 casos ésta se difirió por considerar que la posibilidad de lesión coronaria era mínima (pacientes 5 y 8). A todos los participantes se les realizó ecocardiograma dentro de las 2 semanas de seguimiento.

Las variables continuas se expresaron como promedios y rango intercuartiles (RIC). Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

El promedio de edad de los participantes fue de 44 años (RIC: 30 a 48 años), y 7 pacientes (78%) eran mujeres. Tres participantes eran de raza blanca, 4 afroamericanos, 1 vietnamita y otro de Bermudas. En 6 casos no se detectaron factores de riesgo coronario, 2 pacientes tenían antecedentes de tabaquismo y otro de diabetes e hipertensión.

Los pacientes 1, 2 y 3 presentaron síntomas al recibir dosis intravenosas convencionales de dobutamina (30 a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) durante un ecocardiograma de estrés. El participante 4 era un profesional de la salud que intentó suicidarse mediante inyecciones intravenosas múltiples de adrenalina (dosis estimada de 40 mg). El paciente 5 recibió de manera involuntaria 1 mg intravenoso de adrenalina durante un procedimiento de liposucción y el sujeto 6, la misma cantidad en el curso de una cirugía facial. El paciente 7 recibió una dosis indeterminada de adrenalina en una vena superficial durante la reparación de una cicatriz queloide. El participante 8 fue tratado erróneamente con adrenalina sin diluir (1:1 000) que se inyectó en una vena rectal sangrante durante una colonoscopia. Al paciente 9 se le administró equivocadamente 1 mg de adrenalina por vía intravenosa luego de un síncope vasovagal.

Todos los sujetos presentaron dolor de pecho luego de la administración del fármaco y 6 (67%) tuvieron insuficiencia cardíaca sintomática de clase funcional Killip 3 en promedio (RIC: 1 a 3). Un paciente fue intubado por edema pulmonar, otro requirió balón intraaórtico de contrapulsación y 3 necesitaron sostén hemodinámico. No hubo arritmias sostenidas ni muertes intrahospitalarias.

El ECG inicial mostró descenso del segmento ST-T en 2 pacientes; en uno de los casos en la cara inferior y lateral,

y en el otro de manera difusa. Un participante tenía elevación difusa del segmento ST-T a nivel precordial. Tres pacientes tenían ondas T invertidas. Otro mostraba ondas Q de V_1 a V_3 que se normalizaron durante la recuperación. Dentro de las 24 horas de haber recibido el fármaco, todos los pacientes presentaron prolongación del intervalo QTc (promedio 504 ms; RIC: 477 a 568 ms) y 7, anomalías difusas de la onda T. Las ondas T invertidas profundas aparecieron en los individuos con abombamiento apical, mientras que las elevadas y en picos se vieron en aquellos con abombamiento basal. Los sujetos con abombamiento medioventricular mostraron anomalías inespecíficas.

Las enzimas cardíacas sólo se elevaron levemente, con un máximo de creatinfosfoquinasa de 319 UI/l (RIC: 175 a 417) y un pico de MB de 24 ng/ml (RIC: 17 a 33). El pico de troponina I fue de 4.2 ng/ml (RIC: 0.47 a 6.5).

Los pacientes sometidos a arteriografía coronaria no mostraron alteraciones. El promedio de tiempo entre la administración del fármaco y la arteriografía fue de 1 día (RIC: 1 a 2). Se realizó ventriculografía izquierda en 5 casos con una fracción de eyección media del 35% (RIC: 20% a 35%) y un promedio de presión ventricular izquierda de fin de diástole de 24 mm Hg (RIC: 18 a 25). En los ecocardiogramas iniciales se detectaron las tres variantes de abombamiento luego de recibir adrenalina; el apical (33%) en 3 pacientes, el medioventricular en 2 (22%) y el basal en 4 (44%). El promedio de fracción de eyección al momento del ingreso fue del 35% (RIC: 35 a 40). No se detectaron alteraciones en la función del ventrículo derecho, salvo en el paciente 4, que presentaba disfunción moderada. La recuperación de la FSVI fue casi completa de acuerdo con los ecocardiogramas realizados durante el seguimiento (promedio de 7 días; RIC: 4 a 13), con una fracción de eyección del 55% (RIC: 40 a 60; $p < 0.05$ respecto del ingreso).

Discusión

Los autores destacan diversos hallazgos del presente estudio. En primer lugar, las características clínicas de la ME aparecieron luego de una infusión intravenosa directa de catecolaminas, y comprendieron una elevación leve de las enzimas cardíacas en ausencia de enfermedad coronaria, prolongación del intervalo QTc y anomalías difusas de la onda T en el ECG, abombamiento ventricular y recuperación rápida de la FSVI. En segundo lugar, la ME durante la realización de pruebas diagnósticas y procedimientos ambulatorios no sólo se debió a dosis supratrapéuticas de adrenalina sino también a dosis terapéuticas usuales de dobutamina. Por último, la administración intravenosa de catecolaminas provocó las tres variantes de abombamiento ventricular asociadas con la ME.

Existen diversos informes que señalan la participación de una mayor actividad del sistema simpático en la aparición de la disfunción miocárdica transitoria de la ME. Tanto los niveles de catecolaminas como de neuropéptidos se encontraron elevados en los pacientes con ME respecto de aquellos con infarto de miocardio. Se mencionan estudios de imágenes con ^{123}I -metayodobencilguanidina realizados en pacientes con abombamiento apical que informaron alteraciones en la inervación simpática en el área de la disfunción pero sin alteraciones de la perfusión. Otro dato a favor de la participación de las catecolaminas en la ME es la presencia de esta última en pacientes con tumores secretores de aquéllas o con lesiones cerebrales. El trabajo aquí presentado aporta indicios acerca de la relación causal entre la estimulación beta adrenérgica y la aparición de la ME. El mecanismo exacto no está

determinado. No parece deberse a isquemia por espasmo de las arterias epicárdicas, ya que esto no explicaría los patrones de abombamientos observados en esta enfermedad. Una interpretación podría ser la toxicidad directa ejercida por las catecolaminas sobre los cardiomiocitos, ya que disminuyen la viabilidad de las células mediante la sobrecarga de calcio mediada por monofosfato cíclico de adenosina, lo que resulta en la necrosis en bandas de contracción observada en la ME y otros estados hiperadrenérgicos. Los modelos de ME en roedores mostraron que las lesiones pudieron ser evitadas mediante la administración de antagonistas de los receptores alfa y beta adrenérgicos. En el corazón canino se señaló una mayor densidad de receptores beta adrenérgicos en el ápice, con una mayor respuesta a su estimulación por el sistema simpático; esto explicaría la variante del abombamiento apical, aunque esta distribución no ha sido demostrada en los seres humanos, en los que de hecho parecería que la mayor concentración de terminales nerviosas simpáticas se encuentra en la base. Dado que la inervación cardíaca no está cabalmente caracterizada, es posible que las distintas variantes de abombamiento vistas en la ME deriven de interrelaciones complejas entre la inervación simpática, la densidad y función de los receptores beta adrenérgicos y la sensibilidad a las catecolaminas.

Mientras que 2 pacientes de este estudio (4 y 8) recibieron una sobredosis de adrenalina, en el resto de los casos se utilizaron fármacos habituales en la práctica clínica, lo que sugiere la existencia de variaciones individuales en la sensibilidad a las catecolaminas en relación con la ME. Los autores también destacan la mayor proporción de mujeres afectadas en esta serie, lo que implica la posible importancia de las hormonas sexuales en la respuesta cardíaca al estrés emocional y psicológico. También podría influir la variabilidad genética en la señalización adrenérgica u otras cascadas de señalización. El aumento de la troponina y la disfunción miocárdica luego de la hemorragia subaracnoidea se han asociado con determinados polimorfismos de receptores alfa y beta adrenérgicos. Podría haber factores genéticos similares involucrados en la fisiopatología de la ME inducida por estímulos emocionales o infusiones de catecolaminas.

Los autores concluyen que esta serie de casos provee datos convincentes de que una estimulación simpática es suficiente para desencadenar una ME en pacientes susceptibles. Si bien aún quedan varios interrogantes sin resolver, señalan este trabajo como el primero en investigar la fisiopatología de este síndrome cada vez más reconocido.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104658

5 - El Edema como un Marcador muy Precoz de la Isquemia Miocárdica Aguda: Estudio de Resonancia Magnética Cardiovascular

Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich M y colaboradores

Libin Cardiovascular Institute of Alberta, Calgary, Canadá

[Edema as a Very Early Marker for Acute Myocardial Ischemia: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study]

Journal of the American College of Cardiology

53(14):1194-1201, Abr 2009

En un modelo de experimentación, la determinación de la presencia de edema en las imágenes obtenidas por resonancia magnética permite la detección de isquemia miocárdica aguda antes de la aparición de lesiones irreversibles.

El objetivo esencial de los tratamientos de reperfusión de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) es la mayor recuperación posible del territorio cardíaco comprometido. En consecuencia, resulta fundamental la premura en las acciones para evitar el reemplazo gradual del área cardíaca en riesgo por lesiones irreversibles. Si bien los marcadores séricos de lesión constituyen en la actualidad el método de elección para identificar una lesión miocárdica aguda, su detección implica la presencia de miocitos dañados en forma definitiva. La determinación de los defectos de perfusión y las pérdidas funcionales regionales representan una alternativa inespecífica, ya que pueden observarse tanto en los síndromes coronarios agudos como en los procesos crónicos.

En cambio, el edema miocárdico precede a la necrosis y puede detectarse mediante la resonancia magnética cardiovascular (RMC) ponderada en el tiempo de relajación T_2 . Se ha demostrado que la presencia de una mayor intensidad de señal en este contexto permite la visualización del área miocárdica de riesgo. Sobre la base de estos conceptos, los autores se propusieron evaluar la utilidad de esta técnica para identificar la isquemia miocárdica aguda antes de la instalación de lesiones definitivas.

Métodos

Se seleccionaron 15 perros de entre 15 y 25 kg. Se efectuó inducción anestésica con tiopental y se mantuvo la sedación con dosis fijas de fentanilo y midazolam. Los animales fueron sometidos a ventilación mecánica asistida para respirar una mezcla de oxígeno y óxido nitroso.

Después de su traslado a la sala de RMC, se llevó a cabo una torotomía lateral izquierda seguida de la oclusión mecánica de la primera rama diagonal de la arteria descendente anterior. Antes de establecer la oclusión, se administró lidocaína por vía intravenosa. Tras la conclusión del experimento, los perros fueron sacrificados con posterior exéresis del corazón para su estudio.

Las imágenes de RMC se obtuvieron mediante un equipo de 1.5 tesla, con control electrocardiográfico y el uso accesorio de un *coil* de superficie o corporal y un algoritmo de corrección para evitar la recepción heterogénea de señales. Se dispuso de imágenes ponderadas en T_2 , con refuerzo tardío y con técnicas libres de precesión en estado de equilibrio. Mediante métodos de análisis de gráficos se midió la función cardíaca tanto global como regional, así como los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole, la fracción de eyección y la masa miocárdica, entre otros parámetros de relevancia. Se calculó además el cociente entre las señales procedentes tanto del miocardio isquémico como del distal (CMID).

Por otra parte, se determinaron los niveles circulantes de troponina al comienzo del protocolo, al finalizar la oclusión e inmediatamente después de la reperfusión. Asimismo, se estimó el porcentaje de agua del miocardio después de su desecado hasta un peso constante.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas y se definió como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Para el análisis final se dispuso de datos de la oclusión arterial de 11 perros e información vinculada con la reperfusión de 9 ejemplares, debido a la imposibilidad de disponer de parámetros de los restantes animales por dificultades técnicas ($n = 1$) o por la mortalidad asociada en forma directa con ambos procedimientos ($n = 3$ y $n = 2$, en orden respectivo).

Los autores aseguran que, en comparación con los niveles iniciales, durante la fase de oclusión se verificó un incremento de los volúmenes de fin de sístole y de fin de diástole, con disminución de la fracción de eyección. Asimismo, se observó un deterioro importante de la función regional. En la posterior reperfusión, se describió una optimización tanto de la función global como de la regional.

Se destaca que en los primeros 20 minutos de la oclusión no fue posible distinguir cambios en la señal de las imágenes ponderadas en T_2 , a pesar de la presencia de una disminución significativa de la contractilidad regional. No obstante, después de una media de 28 ± 4 minutos, se verificó una modificación en esta señal de características segmentarias y transmurales, coincidente con la alteración de la motilidad de la pared miocárdica. Al mismo tiempo, se demostró un incremento significativo del CMID ($p < 0.003$), el cual aumentó nuevamente después de la reperfusión ($p = 0.37$ en relación con la fase de oclusión, $p = 0.004$ en comparación con los valores iniciales).

Por otra parte, se dispuso de datos vinculados con el contenido cardíaco de agua en 8 animales, 7 de los cuales no presentaron un IAM. Se destaca que la proporción de agua fue significativamente más elevada en las áreas isquémicas que en los segmentos no afectados ($p < 0.004$). Si bien la media de la diferencia absoluta se estimó en $1.8 \pm 0.9\%$, en el ejemplar con IAM el valor alcanzó el 9%. Los autores aseguran que se verificó una correlación de significación estadística entre la diferencia en el contenido miocárdico de agua y el CMID posterior a la reperfusión ($r = 0.77$; $p = 0.04$).

En otro orden, advierten que los niveles circulantes de troponina se mantuvieron dentro de los límites normales a lo largo del experimento, con la excepción de un incremento leve después de la reperfusión en el ejemplar con IAM (0.36 ng/ml, en comparación con un límite máximo normal de 0.2 ng/ml).

Discusión

Los expertos señalan que se describe por primera vez que las imágenes que demuestran el edema miocárdico constituyen un nuevo marcador precoz de isquemia miocárdica aguda previa a la instalación de lesiones irreversibles. Agregan que, en esta experiencia, se observó que la isquemia transitoria desencadena un incremento en la intensidad de la señal ponderada en T_2 en las imágenes obtenidas por RMC antes de la aparición del refuerzo tardío con contraste que caracteriza la lesión definitiva de los miocitos. Durante el proceso de instalación de la isquemia que se inicia con la oclusión coronaria, la función se deteriora en forma muy precoz como consecuencia de la alta demanda de trifosfato de adenosina (ATP). Se produce una tumefacción de las células musculares cardíacas que se

atribuye a la insuficiencia de los canales de membrana, con ingreso de agua y sodio al interior celular. La isquemia sostenida desemboca en la desintegración de las membranas con necrosis. Los expertos comentan que los miocitos isquémicos que aún no han sido destruidos no pueden liberar troponina al torrente circulatorio. Del mismo modo, no es posible la acumulación local del contraste con gadolinio. Destacan que ambos parámetros fueron negativos en el presente estudio.


Si bien reconocen que, de acuerdo con los resultados, en este ensayo se ha validado la detección precoz de la isquemia mediante la identificación de edema en las imágenes, la aplicación clínica de esta premisa debe realizarse después de una cuidadosa consideración logística y de seguridad. En este contexto, los autores suponen que la RMC con imágenes ponderadas en T_2 puede representar una alternativa no invasiva y sin necesidad del uso de medios de contraste para los enfermos con dolor torácico agudo sin marcadores electrocardiográficos y bioquímicos de isquemia. Mediante esta técnica podrían detectarse episodios isquémicos muy recientes, como los que se describen en la angina de pecho intermitente. Asimismo, la obtención de imágenes por RMC ponderadas en T_2 permitiría la diferenciación de áreas de isquemia aguda en sujetos con infartos crónicos.

De todos modos, los investigadores advierten que este protocolo se llevó a cabo con la inclusión de animales sin alteraciones coronarias preexistentes, en los cuales se indujo la oclusión total de un vaso único. Por lo tanto, la extrapolación de los resultados a otros contextos clínicos es incierta. Por otra parte, si bien resulta deseable la evaluación de los pacientes que consultan al servicio de emergencias con un dolor torácico de naturaleza indefinida, admiten que la presentación clínica de los sujetos con isquemia y oclusión arterial completa suele ser identificada sin demora. De la misma manera, reconocen ciertas limitaciones metodológicas, como la medición del refuerzo tardío con medios de contraste en lugar de la utilización de cloruro de trifeniltetrazolio, ya que esta molécula puede interferir con la determinación de la cantidad total de agua del miocardio. Además, la aplicación de técnicas de supresión grasa y de aceleración de espín eco puede asociarse con la aparición de artefactos. Sin embargo, señalan que estas alteraciones se contemplaron mediante el análisis de las imágenes de lado a lado, entre otros métodos.

Conclusiones

Los autores concluyen que, en función de los hallazgos, lograron demostrar por primera vez que la presencia de edema en las imágenes obtenidas por RMC ponderadas en T_2 permite la detección de la isquemia miocárdica aguda antes de la aparición de lesiones irreversibles.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/104655

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

6 - El Sueño en la Insuficiencia Cardíaca

Naughton M, Lorenzi-Filho G

Monash University, Melbourne, Australia; Universidade de Sao Paulo, San Pablo, Brasil

[Sleep in Heart Failure]

Progress in Cardiovascular Diseases 51(4):339-349, Ene 2009

Se estima que más de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca presentan trastornos respiratorios asociados con el sueño: apnea obstructiva o apnea central.

Las funciones de los sistemas respiratorio y cardiovascular están estrechamente relacionadas. Cuando uno de los órganos falla, la acción del otro también se compromete (por ejemplo, insuficiencia cardíaca [IC] y apnea central del sueño [ACS] con respiración de Cheyne-Stokes [ACS-RCS]). De allí la superposición de los síntomas entre la IC y los trastornos del sueño asociados con la respiración (fatiga, ortopnea y disnea paroxística nocturna). El sueño influye significativamente sobre la función del corazón y de los pulmones.

En esta revisión, los autores analizaron la relación entre el sueño, los trastornos de la respiración vinculados con éste y la IC; hicieron hincapié en la epidemiología y en la fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño (AOS) como factor de contribución a la IC.

Insuficiencia cardíaca: prevalencia, incidencia y patogenia

La disnea con el ejercicio, la ortopnea y la disnea paroxística nocturna son las principales manifestaciones de la IC. Se reconocen 4 tipos de IC: de alto riesgo, sin síntomas; enfermedad estructural cardíaca asintomática; enfermedad estructural cardíaca sintomática y enfermedad refractaria al tratamiento convencional.

En los países occidentales, la prevalencia de IC sistólica y diastólica en las personas de más de 45 años es del 5% y del 22%, respectivamente. La mortalidad a los 5 años por IC diastólica y sistólica es muy alta y se modificó poco en los últimos 50 años. En general, la IC se relaciona con trastornos de la función del miocardio o del ritmo (bradicardia, bloqueo cardíaco o fibrilación auricular).

El sueño sin movimientos oculares rápidos (no REM) representa alrededor del 85% del sueño; durante esta fase hay un descenso de la actividad simpática y un incremento de la actividad vagal, con disminución del volumen minuto, de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión arterial (PA). El patrón circadiano normal de sueño y vigilia, regulado por múltiples mecanismos, también influye en la salud cardiovascular.

La privación del sueño es otra característica de los pacientes con IC. A pesar de que la fatiga es un síntoma habitual, la somnolencia no se reconoce en la forma convencional, tal vez por el incremento de la FC en relación con la mayor actividad del sistema nervioso simpático (SNS) que compromete la calidad del sueño. La falta de sueño, por su parte, puede ser causa de IC; el sueño de corta duración se acompaña de mayor riesgo de infarto de miocardio, independientemente de otros factores de confusión.

La obesidad, además de la hipertensión y de la enfermedad cardíaca isquémica, representa otro factor

importante de riesgo de IC; los sujetos obesos (índice de masa corporal [IMC] de más de 30 kg/m²) tienen 2 veces más riesgo de presentar IC respecto de aquellos sin obesidad. La privación del sueño contribuye a la obesidad por modificaciones en la liberación de ciertas adipoquinas o por alteración del apetito. También induce resistencia a la insulina y una mayor actividad del SNS.

Patogenia de la relación entre la AOS y la IC

Existen fuertes indicios que relacionan los ronquidos, la AOS y la IC. Los niños con AOS tienen paredes ventriculares más gruesas en comparación con los controles, y más del 55% de los pacientes con AOS tiene disfunción diastólica. Se considera que en la asociación participan 4 mecanismos fisiopatológicos: presión negativa intratorácica exagerada, asfixia durante la apnea, despertares al finalizar la fase de apnea y daño de la pared vascular. El primero de ellos puede reducir el gasto cardíaco al aumentar la presión transmural del ventrículo izquierdo y comprometer el llenado ventricular diastólico. La asfixia es un fuerte activador del SNS. Los pacientes con AOS tienen un aumento cíclico de la PA y de la FC al despertarse, cuando terminan los episodios de obstrucción respiratoria. Más aun, muchos trastornos asociados con la AOS, entre ellos el aumento de la actividad simpática, se prolongan durante la vigilia.

La AOS se vincula con inflamación sistémica, estrés oxidativo, activación de las células de músculo liso, mayor expresión de moléculas de adhesión, activación de los linfocitos y mayor captación de lípidos por los macrófagos. Estos trastornos revierten o mejoran con el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP).

La AOS también puede afectar el sistema cardiovascular en forma indirecta, por ejemplo, mediante la hipertensión asociada. La AOS y la hipertensión se vinculan con rigidez arterial y con alteraciones estructurales cardíacas semejantes; cuando ambos trastornos están presentes, el daño es superior. La mayor rigidez vascular ocasiona un aumento significativo de la poscarga ventricular, un fenómeno que explicaría el remodelamiento cardíaco que se produce en los pacientes con AOS.

Mecanismos patogénicos que relacionan la ACS-RCS con la IC

En la IC, la prevalencia de ACS-RCS varía entre un 30% y un 50%, mientras que la AOS se produce con una frecuencia del 20% al 40%. Los enfermos con IC y con trastornos de la respiración asociados con el sueño tienen mayor actividad del SNS durante la vigilia comparados con los enfermos con IC sin AOS ni ACS-RCS.

La ACS refleja la inestabilidad respiratoria; durante el sueño, el sistema respiratorio es muy dependiente del control metabólico. El tiempo prolongado de circulación que caracteriza a la IC induce una respuesta de ventilación demorada que, a su vez, agrava la inestabilidad respiratoria. Sin embargo, este mecanismo no es suficiente para explicar la ACS-RCS ya que muchos enfermos con IC tienen una respiración estable.

La mayor sensibilidad a los receptores químicos se asocia con una fuerte respuesta de ventilación y con inestabilidad de los gases en sangre. En numerosos trabajos se sugirió la importancia del descenso de los niveles de PaCO₂ en la aparición de hipopnea y apnea. Los pacientes con IC y con ACS-RCS tienen una concentración significativamente más baja de PaCO₂ durante el sueño y en el estado de vigilia respecto de los enfermos con IC sin ACS-RCS. Un estudio que evaluó el motivo por el cual los pacientes con IC hiperventilan reveló que la PaCO₂ durante la vigilia se

correlaciona negativamente con la presión de enclavamiento capilar pulmonar en los enfermos con IC. En otro estudio se observó que la presión de enclavamiento es mayor, mientras que la PaCO₂ es más baja en los pacientes con IC y ACS-RCS respecto de los sujetos con IC y respiración estable o con AOS. La PaCO₂ baja y la ACS-RCS podrían obedecer a la congestión pulmonar por mecanismos que todavía no se comprenden por completo.

Sea cual fuere la causa de la ACS-RCS, el trastorno no es simplemente un indicador de disfuncionalidad cardíaca sino de falla cardíaca. La respiración de Cheyne-Stokes se asocia con hipoxemia recurrente, despertares, oscilaciones en la FC y en la PA, arritmias, mayor actividad del SNS y aumento de la mortalidad. Por lo general, los pacientes con AOS y con IC tienen un IMC más bajo que los enfermos con AOS sin IC. Todavía no se sabe por qué los sujetos con IC tienen mayor riesgo de presentar AOS, pero la acumulación de líquidos en la vía respiratoria superior podría ser un factor de participación.

Los eventos de apnea central y de apnea obstructiva no son independientes. Por ejemplo, los pacientes con IC pueden pasar de la apnea obstructiva a la ACS-RCS en la misma noche y las apneas e hipopneas centrales tornan a la vía aérea más vulnerable al colapso.

A pesar de que los trastornos de la respiración asociados con el sueño son muy comunes en los pacientes con IC, la mayoría de los enfermos no refieren somnolencia diurna, tal vez por el aumento de la actividad simpática, un hallazgo patognomónico de la IC. Debido a que los síntomas (fatiga y disnea) se superponen, es necesario un nivel de presunción alto para establecer el diagnóstico de los trastornos de la respiración asociados con el sueño en los pacientes con IC.

Tratamiento de la AOS en la IC

La gravedad, la duración y la causa de la AOS determinan el tratamiento; la edad del enfermo también es un factor a tener en cuenta, añaden los expertos. La AOS se produce en todas las edades; en cada caso, las causas y las posibilidades de tratamiento difieren. Por ejemplo, en los niños predominan los trastornos anatómicos, mientras que en los adultos es común la obesidad, el consumo de alcohol y la privación del sueño. Se dispone de poca información en relación con los efectos de la terapia de la AOS (CPAP, pérdida de peso y dispositivos mandibulares) sobre la evolución cardiovascular (PA sistémica, aterosclerosis y función cardíaca).

Influencia de la pérdida del peso sobre la AOS y la función cardíaca

La reducción del peso se asocia con mejoría de la enfermedad cardiovascular y de la AOS; sin embargo, los mecanismos que participan en el efecto beneficioso no se conocen por completo. En los trabajos suelen considerarse diferentes marcadores de sobrepeso; por ejemplo, la circunferencia de cintura predice mejor la evolución cardiovascular que el IMC, mientras que la circunferencia del cuello anticipa mejor la AOS. Dos estudios amplios de casos y controles (uno realizado en Suecia y el otro en los EE.UU.) confirmaron el beneficio asociado con la cirugía para la reducción del peso en términos de supervivencia. Cabe mencionar, añaden los autores, que alrededor del 25% de los enfermos sometidos a cirugía presentaban AOS.

Influencia del tratamiento para la AOS sobre la PA sistémica

Diversos estudios demostraron que en los enfermos hipertensos con AOS, el tratamiento con CPAP reduce la

PA; el beneficio, sin embargo, varía considerablemente de un trabajo a otro. Un estudio en 61 sujetos reveló un descenso de la PA en los individuos con AOS tratados con dispositivos mandibulares.

Consecuencias de la CPAP sobre la aterosclerosis

Se estima que existe una asociación causal entre la AOS y la muerte prematura de causa vascular. En un trabajo se constató una mejoría significativa en la velocidad de la onda de pulso, en el espesor de la capa íntima de la pared de la carótida y en el diámetro de esta última en relación con el tratamiento con CPAP.

Consecuencias de la CPAP sobre la IC diastólica y sistólica

Un estudio de diseño transversal reveló un efecto favorable de la CPAP durante 3 meses en pacientes con IC diastólica. El 56% de los enfermos con AOS presentaban disfunción diastólica en comparación con el 20% del grupo control. El trastorno funcional –valorado con el cociente E/A, con la desaceleración y con el tiempo de relajación isovolumétrica en la ecocardiografía– mejoró significativamente con la CPAP.

En una investigación se refirió una mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 27% al 36% en asociación con la CPAP, en 24 pacientes con AOS e IC sistólica. Otro grupo confirmó estas observaciones; también demostró una mejoría en la calidad de vida y una reducción de los niveles urinarios de catecolaminas en 55 enfermos con AOS e IC sistólica tratados con CPAP, 5.6 horas por noche durante 3 meses.

Aunque el efecto de la CPAP sobre la mortalidad no ha sido muy estudiado, un trabajo reciente reveló que la mortalidad fue casi 2 veces más alta en los pacientes con IC sistólica y AOS (índice de apnea e hipopnea de más de 15 por hora) comparados con los enfermos con IC sin AOS. Por su parte, en otra investigación, la terapia con CPAP en sujetos sin IC se asoció con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares a lo largo del período de observación de 72 meses. Sin embargo, añaden los expertos, los pacientes toleran mal esta forma de tratamiento y su cumplimiento a largo plazo es escaso.

Tratamiento de la ACS-RCS en la IC

Se considera que la respiración de Cheyne-Stokes obedece a una falla cardíaca; de hecho, el trasplante cardíaco suprime este tipo de respiración. Asimismo, la resincronización cardíaca en los pacientes con IC asociada con trastornos de la conducción atenúa considerablemente la función del corazón. La furosemida y los betabloqueantes podrían ser de utilidad en los enfermos con ACS-RCS.

La teofilina y la acetazolamida serían otros fármacos eficaces en los pacientes con ACS-RCS. Este último agente, recuerdan los autores, estimula y estabiliza la respiración. La administración de dióxido de carbono y el agregado de espacio muerto pueden suprimir la ACS-RCS. Sin embargo, todavía no se dispone de información definitiva para ninguna de estas opciones de tratamiento.

El beneficio de la CPAP puede aparecer después de varias semanas; esta modalidad de terapia se asocia con disminución de la actividad simpática y con aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el efecto sobre la supervivencia es discutible. El beneficio parece producirse sólo en los enfermos en quienes la CPAP reduce el índice de apnea e hipopnea a menos de 15 por hora.

Aunque todavía se requieren más investigaciones, es posible que la CPAP ejerza sus efectos principalmente sobre el sistema cardiovascular mediante la reducción de la precarga y de la poscarga. Los resultados de un estudio

amplio sugieren que otras formas de ventilación no invasiva que supriman la ACS-RCS podrían ser útiles en estos enfermos, un hallazgo importante especialmente si se tiene en cuenta que la CPAP no suprime la ACS-RCS en todos los pacientes. No obstante, debido a que los individuos con estas características hiperventilan, las posibilidades terapéuticas en este sentido son limitadas (algunas de ellas pueden asociarse con cierre de la glotis por la hipocapnia y la alcalosis). La ventilación de apoyo con presión adaptativa representa una nueva modalidad de tratamiento en estos casos. Esta forma de ventilación suprime la ACS-RCS y es más eficaz que la CPAP en términos de la funcionalidad cardíaca; además, es mejor tolerada por los pacientes. Todavía, sin embargo, no se conocen los efectos a largo plazo de esta modalidad de ventilación.

La terapia con oxígeno es ampliamente utilizada en los enfermos con ACS-RCS e IC. Si bien se comprobó una reducción sustancial del índice de apnea e hipopnea, los efectos sobre los parámetros cardíacos han sido menos alentadores. Más aun, la exposición al oxígeno podría ser dañina en estos pacientes. Por este motivo, concluyen los expertos, la terapia con oxígeno (especialmente con flujo elevado) debe administrarse con máxima precaución en los pacientes con IC.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104579

7 - Depresión y Evolución Clínica en la Insuficiencia Cardíaca: Análisis OPTIMIZE-HF

Albert N, Fonarow G, Young J y colaboradores

Cleveland Clinic, Cleveland; University of California Los Angeles Medical Center, Los Angeles, EE.UU.

[*Depression and Clinical Outcomes in Heart Failure: An OPTIMIZE-HF Analysis*]

American Journal of Medicine 122(4):366-373, 2009

Existe una asociación entre la depresión en los ancianos hospitalizados con insuficiencia cardíaca y el deterioro funcional, la mortalidad y la readmisión hospitalaria.

La depresión entre los ancianos hospitalizados que presentan insuficiencia cardíaca (IC) es una cuestión importante, debido a su vinculación con el deterioro funcional, la mortalidad y la reinternación. De acuerdo con lo informado en un estudio longitudinal, la depresión guarda una relación más estrecha con los síntomas físicos en comparación con las limitaciones funcionales que presentan los pacientes.

En el caso de la IC, los factores que predicen la aparición de depresión son el abuso de alcohol, la consideración de la atención médica como una carga económica y la afeción de la calidad de vida, entre otros. Asimismo, en la población de pacientes ancianos hospitalizados que presentan IC se observó que la falta de apoyo emocional, la fatiga y la no convivencia con la familia son algunos de los factores asociados con la presencia de malestar emocional.

Según lo observado en un metanálisis, los parámetros empleados para evaluar la presencia de depresión en la IC son heterogéneos. Si bien se evaluaron los costos de la atención y la evolución clínica de los pacientes, los

resultados obtenidos no fueron concluyentes. Es decir, la información disponible acerca de las consecuencias de la depresión sobre las características del tratamiento y la evolución de los pacientes hospitalizados que presentan IC es escasa.

El *Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure* (OPTIMIZE-HF) incluye información sobre los sujetos hospitalizados con IC que presentan una exacerbación clínica.

En el presente estudio se analizaron los datos incluidos en el registro OPTIMIZE-HF. El objetivo fue evaluar la prevalencia de depresión y su influencia sobre las características clínicas y la evolución de los pacientes.

Pacientes y métodos

Para realizar el análisis se incluyó la información correspondiente a 48 612 pacientes hospitalizados en 259 instituciones que presentaron una exacerbación de su IC. Los enfermos presentaban disfunción sistólica, IC diastólica o IC sin función ventricular documentada.

El registro OPTIMIZE-HF incluyó datos sobre los pacientes de todas las regiones de los EE.UU. Para valorar el antecedente de depresión se utilizó la información incluida en las historias clínicas. Se prestó especial atención a la cohorte de 5 791 enfermos atendida en 91 hospitales que había sido evaluada durante un período de seguimiento de 60 a 90 días. Dicha cohorte no presentó diferencias significativas frente al total de los pacientes en términos de características demográficas.

Resultados

El 10.6% del total de los pacientes y el 13.6% de aquellos evaluados durante el seguimiento de 60 a 90 días presentaron depresión. La media de edad fue 73.2 años. La depresión fue más frecuente entre las mujeres, los pacientes caucásicos y aquellos con una probabilidad superior de presentar comorbilidades. Se observó una relación entre la presencia de depresión y el antecedente de enfermedad coronaria e infarto de miocardio. En cambio, la presencia de depresión se asoció con una probabilidad menor de antecedentes de tratamiento quirúrgico.

No se observaron diferencias respecto del motivo de internación entre los pacientes con depresión y aquellos sin esta enfermedad. Los que presentaban antecedentes de depresión tuvieron una probabilidad inferior de ser sometidos a intervenciones cardiológicas durante la hospitalización. Entre estas intervenciones se incluyó la angiografía cardíaca, la cirugía de derivación coronaria y los estudios electrofisiológicos. Asimismo, los sujetos con antecedentes de depresión recibieron menos derivaciones para participar en programas de atención ambulatoria para la IC. En cambio, el antecedente de depresión se asoció con una probabilidad similar de recibir derivación para rehabilitación cardíaca en comparación con lo observado en ausencia de depresión.

Los pacientes con antecedentes de depresión recibieron educación sobre la realización de actividades, el seguimiento y la conducta ante la reaparición de síntomas en menor medida que aquellos sin este antecedente. No se observó lo mismo al considerar el tratamiento farmacológico, la dieta y el control ponderal. Las diferencias mencionadas no se consideraron significativas desde el punto de vista clínico. No se hallaron diferencias entre los pacientes con antecedentes de depresión y aquellos sin este antecedente en términos de empleo de fármacos como betabloqueantes, digoxina, aspirina, hipolipemiantes o warfarina en el momento de la admisión hospitalaria. Tampoco se observaron diferencias al respecto al evaluar las drogas empleadas durante el seguimiento.

La hospitalización fue significativamente más prolongada entre los pacientes que tenían antecedentes de depresión, aunque la diferencia no fue considerada significativa desde el punto de vista clínico. De todos modos, el antecedente de depresión fue un predictor significativo de la duración de la internación. No se observaron diferencias según este antecedente en cuanto a la mortalidad durante la internación. No obstante, el haber tenido depresión se asoció con un aumento de la mortalidad durante el seguimiento posterior al alta hospitalaria.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, en los pacientes con IC que fueron hospitalizados debido a la presencia de una descompensación, el antecedente de depresión fue más frecuente en los de sexo femenino, caucásicos o que presentaban comorbilidades. En cambio, los sujetos con este antecedente presentaron menos probabilidades de ser sometidos a intervenciones cardiológicas, derivación a programas de atención ambulatoria especializada o algunos aspectos de la educación recomendada en estos casos. Además, el antecedente de depresión se asoció con un aumento significativo de la duración de la hospitalización y de la mortalidad durante los 60 a 90 días posteriores al alta.

Los datos disponibles respecto de la prevalencia de depresión en sujetos con IC son heterogéneos. Según los resultados obtenidos en el presente análisis, el 10.6% de los pacientes presentaron antecedentes de depresión documentados en las historias clínicas correspondientes. Esta prevalencia fue inferior en comparación con la informada en otros estudios. De todos modos, los resultados obtenidos respecto de las características de los pacientes con IC que con historia previa de depresión coincidieron con lo informado en trabajos anteriores.

Los resultados permiten sugerir que el antecedente de depresión puede predecir las características de la atención hospitalaria que recibirán los pacientes que presentan IC.

Debe destacarse que no existe consenso acerca de la aplicación de estrategias de atención diferente según la presencia o la ausencia de antecedentes de depresión en estos pacientes. Se desconoce la influencia de las comorbilidades clínicas sobre los resultados obtenidos, aunque es probable que estas comorbilidades aumenten el riesgo asociado con la realización de procedimientos médicos. De todas formas, las recomendaciones existentes para la atención de los pacientes con IC generalmente no excluyen a los individuos con comorbilidades clínicas. Son necesarios estudios adicionales al respecto.

La duración de la hospitalización influye sobre el costo económico de la atención de los pacientes con IC. Según los resultados del presente estudio, los sujetos con depresión son hospitalizados durante un período más prolongado que los pacientes sin este antecedente. Se desconoce si la detección de la depresión durante los primeros días de internación puede ser de utilidad para aplicar estrategias terapéuticas que permitan disminuir la duración de la hospitalización.

En investigaciones anteriores se informó que no existen diferencias entre los pacientes con antecedentes de depresión o sin estos antecedentes respecto de la frecuencia de readmisión hospitalaria. Este resultado coincide con lo observado en este estudio. Se propone que la readmisión hospitalaria temprana debida a una descompensación de la IC no se relaciona con el hecho de haber presentado depresión. Es decir, esta última no sería un factor importante a considerar en caso de desestabilización de la enfermedad cardíaca.

A diferencia de lo observado en otros estudios, no se

halló una asociación entre la mortalidad durante la internación y el antecedente de depresión. No obstante, la cohorte evaluada en el presente trabajo fue más numerosa que las cohortes investigadas en otros estudios. Además, se observó una asociación significativa entre el antecedente de depresión y la mortalidad durante los 60 a 90 días posteriores a la internación.

Si bien la duración del seguimiento aplicado en los diferentes estudios es variable, los resultados obtenidos en éste coinciden con algunos de los hallazgos informados con anterioridad. Son necesarios estudios adicionales para definir las mejores estrategias de atención para los pacientes con antecedentes de depresión que presentan IC y requieren hospitalización. En este sentido, la atención interdisciplinaria es un factor importante.

Entre las limitaciones del estudio se menciona su naturaleza retrospectiva y la imposibilidad de definir relaciones causales entre los factores evaluados. Además, el antecedente de depresión sólo se evaluó mediante la revisión de historias clínicas. Por este motivo, la prevalencia hallada del trastorno pudo haber sido errónea. Tampoco se pudo distinguir entre el antecedente de depresión como síntoma o síndrome ni obtener información sobre las características del cuadro depresivo. Otra limitación a considerar fue la ausencia de evaluación del cumplimiento terapéutico y de otros factores que pudieron influir sobre el efecto de la depresión respecto de la evolución de los pacientes.

Conclusión

Los sujetos con IC y antecedentes de depresión tienen menos probabilidades de ser sometidos a intervenciones cardiológicas y recibir una derivación a programas de atención especializados en comparación con los pacientes sin estos antecedentes. Además, el antecedente de depresión puede asociarse con una hospitalización más prolongada y con una frecuencia superior de mortalidad durante el período que sigue al alta hospitalaria. Es decir,

la presencia de depresión aumentaría la vulnerabilidad de los pacientes con IC. Por lo tanto, resulta necesario aplicar la información disponible para realizar un tratamiento adecuado.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/106643



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

Novedades seleccionadas

8 - La Revascularización Preventiva Coronaria Prequirúrgica no Muestra Beneficios Comparativos a Largo Plazo

Schouten O, Van Kuijk J, Poldermans D y colaboradores

American Journal of Cardiology 103(7):897-901, Abr 2009

Según las normas del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) de acuerdo con los resultados de las pruebas no invasivas está recomendado realizar angiografía coronaria a los enfermos de alto riesgo. Por lo tanto, la revascularización miocárdica debería ser efectuada en los pacientes con una anatomía con pronóstico de alto riesgo en los que se podría mejorar la evolución a largo plazo. Sin embargo, estudios recientes no encontraron una asociación entre la revascularización prequirúrgica preventiva y un mejor resultado posquirúrgico. Se ha demostrado últimamente que la cirugía temprana luego de la colocación de un *stent* podría conducir a un incremento de eventos adversos cardíacos causados por trombosis dentro del *stent* o complicaciones hemorrágicas, lo que explicaría la falta de beneficios perquirúrgicos. A pesar de ello se esperaba que la evolución a largo plazo mejorara en estos pacientes. Con el fin de evaluar esto último, los investigadores analizaron los resultados del estudio clínico aleatorizado DECREASE V.

En el estudio se incluyeron sujetos que iban a ser sometidos a cirugía de aorta abdominal o reconstrucción arterial infrainguinal. Se analizó la prevalencia de factores de riesgo, los que incluían edad mayor o igual a 70 años, angina de pecho, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca compensada o antecedentes de insuficiencia cardíaca, tratamiento para diabetes mellitus, insuficiencia renal e ictus o ataques isquémicos transitorios previos. En el caso de que presentaran 3 factores de riesgo o más se les realizaron pruebas de estrés cardíaco antes de la cirugía.

Los enfermos fueron divididos aleatoriamente en dos grupos para recibir cirugía de revascularización coronaria ($n = 49$) o el mejor tratamiento médico exclusivamente ($n = 52$) antes de la cirugía vascular mayor.

La revascularización no mejoró los resultados a los 30 días de la cirugía vascular. Durante un seguimiento de 2.8 años, 42 de los 101 pacientes incluidos murieron. La tasa global de supervivencia fue del 64% para los sujetos que no habían recibido revascularización coronaria prequirúrgica en comparación con 61% en los pacientes asignados a la revascularización coronaria quirúrgica. La incidencia de muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal y revascularización coronaria fue similar en ambos grupos. La tasa de supervivencia libre de eventos luego de 2.8 años fue del 49% en los pacientes con tratamiento médico y del 42% en aquellos sometidos a revascularización. Los sujetos con revascularización incompleta fueron los que presentaron el peor pronóstico, 6 de los 7 pacientes (86%) fallecieron dentro de los 2 años del fracaso de la revascularización en comparación con 13 de los 42 sujetos con una revascularización eficaz (31%) ($p = 0.005$). Los investigadores encuentran estos hallazgos similares a los observados en estudios clínicos en poblaciones no quirúrgicas en las cuales los pacientes con enfermedad coronaria y multivascular no presentan mayor supervivencia luego de la colocación de un *stent* o de un *bypass* en comparación con los enfermos en tratamiento médico. En línea con estos hallazgos se demostró recientemente que los pacientes con múltiples lechos vasculares afectados tenían significativamente un peor

pronóstico que aquellos con enfermedad coronaria exclusivamente. Por ejemplo, la tasa de eventos (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por un evento cardiovascular) en el estudio REACH se incrementó con el número de lechos vasculares afectados: 5.3% en pacientes con factores de riesgo solamente, 12.6% con 1; 21.1% con 2 y 26.3% con 3 lechos vasculares sintomáticos.

Los investigadores consideran que los pacientes ingresados en el estudio DECREASE V, para ser sometidos a cirugía vascular no cardíaca, pueden ser considerados individuos con enfermedades panvasculares. Y si bien deben ser analizados como una población especial, en estos sujetos con enfermedad coronaria grave estable, la terapia médica óptima mostró ser equivalente a la revascularización coronaria más el mejor tratamiento médico.

Estos hallazgos, según los autores, sustentan las normativas del ACC/AHA sobre el manejo perquirúrgico de los individuos de alto riesgo, que reservan la revascularización para pacientes cardíacos inestables.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insici.php/104595

9 - El Síncope como Factor de Riesgo de Muerte Súbita en la Miocardiopatía Hipertrofica

Spitiro P, Autore C, Maron B y colaboradores

Circulation 119(13):1703-1710, Mar 2009

Un episodio de síncope de origen desconocido es generalmente considerado un marcador de alto riesgo para muerte súbita y un criterio para la colocación de un cardiodesfibrilador implantable (CDI) en pacientes con miocardiopatía hipertrofica (MCH).

Los mayores obstáculos para la evaluación del significado del síncope en la MCH provienen de la diversidad de mecanismos que son potencialmente responsables de este síntoma. Entre estos obstáculos se encuentran lo infrecuente de los episodios de síncope, la baja tasa de muerte súbita en la enfermedad y también que la MCH es relativamente infrecuente en la práctica cardiológica. Todo lo anterior condujo a que las consecuencias pronósticas del síncope no hayan sido evaluadas de manera sistemática en poblaciones de tamaño importante, a pesar de que hace 50 años se realizó la primera descripción moderna de la enfermedad. Debido a ello, las recomendaciones recientes para el tratamiento de los pacientes con MCH se han apoyado mayormente en intuiciones clínicas, más que en información basada en la evidencia.

Los investigadores evaluaron la relación entre síncope y muerte súbita en 1 511 pacientes consecutivos con diagnóstico de MCH. Utilizaron un criterio riguroso para la definición de síncope e incluyeron sólo los cuadros asociados a una verdadera pérdida de conocimiento, por lo que fueron excluidos aquellos casos considerados "presíncope" o "próximos al síncope". El 14% de los pacientes (205) presentaba antecedentes de síncope mediado neurológicamente (también denominado neurocardiogénico o vasovagal) o de síncope por causa desconocida (SCD). Luego de un período medio de 5.6 años de seguimiento

74 pacientes presentaron muerte súbita. Los investigadores encontraron que los síncope de origen neurológico no estaban asociados con el aumento del riesgo de muerte súbita; por el contrario, el SCD estuvo relacionado con un riesgo relativo de 1.78 y cercano a la significación estadística ($p = 0.08$). Los investigadores consideran la relación entre el SCD y la muerte súbita como clínicamente relevante dada la diversidad de los mecanismos potencialmente responsables del síncope. Por otra parte, a diferencia de lo que se presumía, los episodios recurrentes de SCD no aumentaban la magnitud del riesgo de muerte súbita.

Lo que mostró importancia fue la proximidad temporal del SCD a la evaluación inicial del paciente. Los sujetos con un cuadro de SCD reciente (dentro de los 6 meses anteriores a la evaluación inicial) presentaron un riesgo relativo de muerte súbita 5 veces más grande que los pacientes sin síncope. Los investigadores observaron que esta relación se mantenía en todos los grupos etarios. Si bien el pequeño número de participantes del estudio no les permitió confirmar la hipótesis, parecería que los pacientes con MCH evaluados poco después de un cuadro de SCD podrían representar un grupo seleccionado a un riesgo más elevado. Estos hallazgos apoyan la intuición clínica que brinda mayor peso pronóstico a los SCD recientes, por lo que justifica la consideración del implante de un CDI de modo preventivo.

Por el contrario, el SCD remoto (más de 5 años antes de la evaluación inicial) no mostró asociación con muerte súbita en los pacientes mayores. Debido a los amplios límites de confianza, los investigadores no lograron evaluar el significado pronóstico de un síncope producido en el lapso intermedio entre los SCD recientes y los remotos.

La decisión de realizar un implante preventivo de un CDI se hace particularmente difícil en pacientes que no presentan otro factor de riesgo que un SCD. Sin embargo, en una investigación multicéntrica que incluyó más de 500 sujetos con MCH, a un tercio de los enfermos a los que se les realizaba intervención primaria les fue implantado preventivamente un CDI sobre la base de un solo factor de riesgo.

El significado pronóstico del SCD también se encuentra influenciado por la edad. A pesar de que una minoría de pacientes menores de 18 años presentó SCD (5%), una proporción importante de ellos experimentó muerte súbita durante el seguimiento, con un 60% de riesgo acumulado a los 5 años, lo que indica que este grupo es de alto riesgo.

En este trabajo, el SCD fue un marcador de riesgo aumentado de muerte súbita en MCH y la proximidad temporal con la evaluación inicial de los pacientes se mostró clínicamente relevante.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/104661

10 - Toma de Decisiones en Ancianos con Cardiopatía Terminal

Martínez-Selles M, Vidán M, Bañuelos C y colaboradores

Revista Española de Cardiología 62(4):409-421, Abr 2009

En los últimos años y como resultado de los avances en la medicina y el envejecimiento de la población, la mayoría de los sujetos que fallecen por enfermedades cardíacas avanzadas son ancianos. Por su edad, es frecuente que estos pacientes no reciban los mismos cuidados que los sujetos más jóvenes, pero tampoco son incorporados a programas de

cuidados paliativos (CP) para el control de los síntomas, lo que resulta en una atención inadecuada.

Los ancianos conforman una población muy heterogénea y, por lo tanto, la toma de decisiones respecto de las conductas diagnósticas y terapéuticas se debe fundamentar en la evaluación integral de cada paciente, en la que se deben considerar todos los aspectos que influyen en el pronóstico, como los antecedentes, las comorbilidades, la medicación, el examen físico, la funcionalidad, la presencia de trastornos cognitivos y del estado de ánimo y la red social. Esta valoración es de particular importancia en las situaciones en las que se considera la limitación terapéutica, ya que si se fundamentan únicamente en la edad es alto el riesgo de tomar decisiones equivocadas.

El objetivo de este artículo, escrito por el Grupo de Estudio "El anciano con cardiopatía terminal" de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología, fue aportar información para mejorar el manejo y la toma de decisiones respecto de los pacientes ancianos con enfermedad cardíaca terminal. Esta se refiere principalmente a la insuficiencia cardíaca (IC) terminal, ya que es la evolución final de la mayoría de las enfermedades cardíacas y, además, la afección cardíaca más frecuente en los mayores de 65 años que, a diferencia de los más jóvenes, no tienen la posibilidad de trasplante de corazón como alternativa.

En los estadios A y B, los pacientes tienen riesgo aumentado de que se produzca la IC; el estadio C se refiere a los individuos con síntomas, que pueden ser persistentes o intermitentes, y el estadio D, a los enfermos con síntomas refractarios al tratamiento. La evolución de la IC no es homogénea y el deterioro de la funcionalidad puede ser progresivo, con reagudizaciones sin recuperación completa o brusco. Debido a esto, resulta muy dificultoso en la práctica establecer el pronóstico respecto de la expectativa de vida de los enfermos.

Es poco frecuente que los pacientes y sus familiares o cuidadores conozcan adecuadamente el pronóstico, la evolución y el tratamiento de la enfermedad, particularmente en los estadios más tempranos. Asimismo, el reconocimiento de la IC como una enfermedad terminal suele ser tardío, tanto por parte de los pacientes como de sus familiares y cuidadores y de los médicos. Este factor conlleva la aplicación de tratamientos y procedimientos cruentos y desproporcionados en etapas finales de la enfermedad.

Los criterios utilizados con mayor frecuencia para la definición de IC terminal son los de la *National Hospice Organization*, creados para identificar a los pacientes con una supervivencia esperada menor de 6 meses y que se beneficiarían de los CP. Estos criterios son: la clase funcional IV a pesar del tratamiento óptimo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 20% y la presencia de otros factores de pronóstico adverso como las arritmias no controlables con medicación, los antecedentes de resucitación cardiopulmonar, los antecedentes de síncope y de embolias de origen cardíaco y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Además, se debe considerar el consentimiento informado en la elección del alivio de los síntomas como objetivo terapéutico, la documentación de la evolución de la enfermedad y de la desnutrición. Sin embargo, estos criterios son restrictivos y muchas veces insuficientes para identificar a los individuos que se beneficiarían de los CP. En los últimos años, se ha propuesto considerar también como criterios para definir la



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

terminalidad, la presencia de hiponatremia, de insuficiencia renal y de presión sistólica menor de 120 mm Hg.

Si bien se han realizado estudios para identificar los factores predictores de mortalidad a corto plazo en pacientes con IC, en estos trabajos fueron pocos los pacientes ancianos considerados y, además, se restringieron a la enfermedad cardíaca, por lo que su aplicación para la toma de decisiones en los sujetos de edad avanzada es limitada.

La edad se asocia con el aumento de comorbilidades y por lo tanto influye en el pronóstico. El índice de Charlson permite cuantificar la comorbilidad y es un predictor independiente de mortalidad en ancianos con IC.

Otros aspectos frecuentes en los individuos de edad avanzada son el deterioro de la funcionalidad y la fragilidad. Esta última es la disminución de la capacidad de reserva y adaptación a situaciones de estrés, suele ser progresiva y se relaciona tanto con la edad como con la presencia de enfermedades crónicas y suele conducir a la dependencia de terceros. Entre los criterios propuestos para identificarla se incluyen la pérdida mayor del 10% del peso a los 60 años o un índice de masa corporal menor de 18.5 kg/m², la falta de energía, la escasa actividad física valorada con la escala de actividades, la disminución de la velocidad de la marcha y la debilidad muscular medida con la fuerza de prensión. La presencia de por lo menos 3 de estos criterios se asocia con peor pronóstico y en los pacientes con fragilidad grave y progresiva los tratamientos deberían orientarse al control de los síntomas y a la mejoría de la calidad de vida.

La funcionalidad es otro factor que influye significativamente en el pronóstico y se ha demostrado que es un predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria en el anciano, más importante que otros índices de la gravedad de la enfermedad. En un estudio se observó que la dependencia en las actividades instrumentales de la vida diaria y la presencia de trastornos cognitivos y depresión se asocian independientemente con un mayor riesgo de mortalidad a los 3 meses y a los 2 años en pacientes ancianos internados por cualquier enfermedad.

La consideración de estas variables, sumadas a los índices pronósticos basados en la enfermedad, mejora la capacidad para predecir el riesgo de mortalidad a los 2 años.

Los tratamientos disponibles en la actualidad para la prevención de la muerte súbita en pacientes con IC son los antiarrítmicos, en particular la amiodarona, y la colocación de un desfibrilador automático implantable (DAI), aunque esta última estrategia es la única que ha demostrado aumentar la supervivencia en estos enfermos. En un estudio se demostró que en los sujetos mayores de 75 años que no han presentado arritmias con anterioridad, la colocación del DAI se asocia con los mismos beneficios que en los pacientes jóvenes, pero en un metanálisis se observó que en los ancianos mayores de 75 años que ya habían presentado esta complicación, el DAI no representó beneficios. Asimismo, se debe considerar que el beneficio de la utilización del DAI aparece luego de 12 meses de su colocación, por lo que no estaría indicado en pacientes con un pronóstico de supervivencia menor de 1 año. La presencia de comorbilidades no cardíacas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal, la enfermedad vascular periférica y el cáncer se asocia con menor supervivencia en los pacientes a los que se les ha colocado un desfibrilador. Por lo tanto, nuevamente se demuestra la importancia de la valoración integral del anciano y lo inadecuado de la toma de decisiones basadas únicamente en la edad. Finalmente, aunque no menos importante, al momento de decidir el tratamiento es fundamental considerar los deseos del propio paciente.

Otro aspecto a tener en cuenta es la desactivación del DAI

en los pacientes con IC terminal, que debe ser consensuado con el enfermo y su familia y, de decidirse, debe estar acompañado por una orden de no reanimación.

Con respecto a las órdenes de no reanimación, se ha demostrado que se asocian con una reducción en la calidad de asistencia, y en un estudio se comprobó que la edad es la variable que más se relaciona con esta indicación, en la mayoría de los casos sin considerar la calidad de vida del enfermo ni los deseos de éste y de su familia.

Si bien la tasa de eficacia de la reanimación es de aproximadamente el 22%, similar en ancianos y en pacientes jóvenes, su indicación se debe fundamentar en el pronóstico, la calidad de vida y la voluntad del individuo, para lo cual es necesario discutir con el enfermo y su familia, en estadios más tempranos de la afección, su pronóstico y sus deseos en cuanto al tratamiento; las conclusiones de esta discusión deben figurar en la historia clínica.

Si bien los documentos de voluntades anticipadas tienen limitaciones como el cambio de opinión durante el transcurso de la enfermedad, situaciones que comprometan la capacidad del paciente para tomar decisiones o la discordancia entre los deseos del individuo y los de los familiares, pueden ser útiles en situaciones concretas y, además, permiten al sujeto decidir quién se encargará de tomar decisiones en momentos en los que él no sea capaz de hacerlo. Se debe considerar que, si bien los pacientes adecuadamente informados acerca del diagnóstico y del pronóstico de su enfermedad y que participan de la toma de decisiones tienen mejor control de los síntomas, hay sujetos que no desean recibir esta información ni participar en la toma de decisiones.

Por otro lado, la preservación de la dignidad en la etapa final de la vida es uno de los cuidados que se asocian con una mejor calidad de vida, y para ello se recomienda una actitud positiva por parte de los médicos y de las personas que se encargan del cuidado del paciente, un comportamiento adecuado tanto en lo que respecta al diálogo como en las actitudes, la comprensión y el respeto por el sufrimiento del enfermo y diálogo.

El principal objetivo de los CP es mejorar la calidad de vida de los pacientes con una enfermedad terminal y la de sus familiares mediante el alivio de los síntomas, el tratamiento de los trastornos psicológicos y de los problemas espirituales, y el alivio del sufrimiento. Pero los CP no deben reservarse para la etapa final de la enfermedad sino que deberían iniciarse al momento del diagnóstico de una patología incurable. Como se ha mencionado, no están destinados sólo al paciente sino también a sus familiares, con la comunicación durante el seguimiento y el acompañamiento en el duelo.

A medida que avanza la enfermedad se deben redefinir los objetivos terapéuticos y, en consecuencia, modificar las intervenciones. Se debe considerar la posibilidad de brindar los CP en el domicilio del paciente, si éste y su familia así lo desean.

En primer lugar, ante la aparición de un síntoma debe buscarse la causa o las causas que lo originan para orientar el tratamiento.

El 60% de los pacientes que mueren por IC avanzada presentan disnea. Para el tratamiento de este síntoma se debe no sólo optimizar el empleo de vasodilatadores y diuréticos sino también buscar y eventualmente tratar otras posibles causas. Si no se controla el síntoma con este tratamiento se deben indicar opiáceos como la morfina, que pueden administrarse tanto por vía oral como subcutánea. Además, se pueden indicar fenotiazinas. Las benzodiazepinas no tienen efecto sobre la disnea y deben ser utilizadas sólo como ansiolíticos. Asimismo, la oxigenoterapia o el aire

dirigido a la cara del enfermo pueden contribuir al alivio del síntoma.

La prevalencia del dolor en esta población alcanza el 78% y puede ser de causa cardíaca o no. Este síntoma debe ser evaluado y tratado siempre. Para ello se recomienda en primera instancia utilizar paracetamol y antiinflamatorios no esteroides (AINE), aunque estos últimos pueden favorecer la aparición de insuficiencia renal y la descompensación de la IC. En segundo lugar se indicará codeína o dihidrocodeína y, si persiste el síntoma, morfina. Los opiáceos siempre se pueden combinar con paracetamol, AINE u otros adyuvantes.

Tanto en los pacientes con disnea como con dolor, refractarios al tratamiento, puede ser necesaria la sedación paliativa.

La depresión debe diferenciarse de la tristeza o angustia por la enfermedad y siempre debe tratarse, ya que altera la calidad de vida del paciente y afecta negativamente su pronóstico. Los fármacos de elección son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Asimismo, se deben considerar los aspectos social y espiritual del paciente.

La astenia puede ser consecuencia de la IC, de la caquexia o de la depresión y debe tratarse la causa subyacente.

Otros síntomas que pueden aparecer en estos pacientes son delirio, insomnio, náuseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, edemas en miembros inferiores con celulitis, diarrea o constipación, ansiedad, prurito o alteraciones de la movilidad, y se debe intentar aliviarlos siempre. Asimismo, algunos procedimientos percutáneos como la revascularización de las coronarias o la reparación de estenosis valvulares pueden ser de utilidad para paliar los síntomas.

Los procedimientos o tratamientos fútiles son aquellos desaconsejados por ser ineficaces, no mejorar los síntomas o las comorbilidades o producir perjuicios desproporcionados al beneficio esperado. Al momento de decidir sobre la intervención a realizar en un paciente anciano con IC terminal, siempre se debe analizar la proporcionalidad entre el riesgo de las intervenciones a llevar a cabo y el beneficio esperado. La herramienta que facilitará la toma de decisiones es la evaluación multidimensional del paciente.

Actualmente, en las normas no está definido claramente a qué pacientes deben realizarse determinados procedimientos y a quiénes no. Al momento de tomar esta decisión se debe evaluar no sólo el resultado que se desea obtener con ese procedimiento sino también las consecuencias que éste puede tener sobre la calidad de vida del paciente, el riesgo de muerte y el costo económico.

Sin embargo, algunos procedimientos percutáneos como la revascularización coronaria pueden ser beneficiosos en pacientes con angina refractaria, aun en los que tienen IC terminal, y si bien en los sujetos de edad avanzada estos procedimientos se asocian con mayor riesgo de complicaciones que en los jóvenes, éste no debe ser el único criterio a considerar antes de indicar el tratamiento.

En los enfermos con estenosis mitral grave sintomática, no candidatos a cirugía, se puede indicar la valvuloplastia percutánea. Asimismo, en los pacientes con estenosis aórtica grave no aptos para cirugía se debe considerar el implante de prótesis por vía percutánea, aunque este procedimiento no está exento de complicaciones.

El tratamiento de los ancianos con IC terminal no debe limitarse a la enfermedad cardíaca sino que debe incluir el alivio de los síntomas, el objetivo de una buena calidad de vida, el conocimiento del diagnóstico y del pronóstico de la enfermedad, el ejercicio de la autonomía y la asistencia psicológica y espiritual. Los trastornos cognitivos leves no implican incapacidad para participar de la toma de decisiones.

Para establecer la terminalidad de la cardiopatía en el paciente anciano no se deben analizar únicamente los factores relacionados con la enfermedad en sí, sino otras variables que inciden en el pronóstico, como la presencia de comorbilidades y de fragilidad, la funcionalidad y los trastornos del estado ánimo y cognitivos. La edad no debe ser el único criterio para tomar una decisión.

Asimismo, los CP deben implementarse en etapas más tempranas de la enfermedad y no en la fase de agonía, con el objetivo de optimizar la calidad de vida de los pacientes y de establecer objetivos para evitar la implementación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos fútiles y potencialmente causantes de mayor daño.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/104572

11 - Demuestran los Efectos del Candesartán y el Enalapril sobre la Fibrosis Miocárdica en Sujetos Hipertensos

Ciulla M, Paliotti R, Zanchetti A y colaboradores

Journal of Hypertension 27(3):626-632, Mar 2009

Por medio del ecocardiograma se realiza un diagnóstico preciso y no invasivo de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Este método se recomienda para la evaluación clínica de los pacientes hipertensos, ya que permite detectar la regresión de la HVI como consecuencia de la terapia farmacológica. Sin embargo, se describe que la hipertensión arterial se asocia no sólo con el aumento de la masa cardíaca, sino con el incremento del contenido de colágeno. Algunos parámetros ecográficos se correlacionan con la fibrosis miocárdica, como la velocidad del flujo transmitral, la señal Doppler en el anillo mitral lateral y las variaciones cíclicas de la retrodispersión. No obstante, estos marcadores no permiten estimar la magnitud del contenido de colágeno. Estos depósitos provocan un incremento de la impedancia acústica y modifican las características de la imagen ecográfica del miocardio. Así, se ha demostrado una relación estrecha entre la concentración de colágeno de las biopsias endomiocárdicas y algunos parámetros de ecorreflexión. Con esta metodología, se demostraron las diferencias entre el losartán (un antagonista del receptor de angiotensina II [ARA-II]) y el atenolol (un betabloqueante) en relación con los efectos sobre la HVI en el estudio *Regression of LVH with Angiotensin Antagonist Losartan (REGAAL)*. De manera similar, en el ensayo *Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH)* se comparó de manera directa el candesartán, un ARA-II, con el enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Sin embargo, no se comprobaron diferencias en la regresión de la masa ventricular izquierda secundaria a estos esquemas de tratamiento.

En el presente protocolo, los autores se propusieron el análisis de los datos ecográficos reunidos en el estudio CATCH para definir el efecto de los medicamentos sobre los índices de fibrosis miocárdica.

En el estudio CATCH participaron 239 sujetos de ambos sexos, procedentes de 36 centros de salud de Italia, Francia y Alemania. Se incluyeron individuos de 25 a 70 años, con una presión arterial sistólica (PAS) entre 150 y 200 mm Hg y una presión arterial diastólica (PAD) entre 95 y 115 mm Hg.

Por otra parte, el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) debía ser superior a 120 g/m² en los varones y a 100 g/m² en las mujeres.

Los participantes fueron divididos de manera aleatoria con una modalidad a doble ciego para recibir 8 mg diarios de candesartán o 10 mg/día de enalapril. En aquellos pacientes en los cuales no se logró un adecuado control de la presión arterial después de 4 semanas de tratamiento, se duplicó la dosis administrada. Después de un nuevo período de 4 semanas, se agregó hidroclorotiazida al esquema terapéutico de aquellos sujetos con control inapropiado de la presión arterial.

En todos los pacientes se efectuaron ecocardiogramas en modo M tanto en la etapa inicial del estudio como en los controles programados a los 6 meses y al año de tratamiento. En estos procedimientos se llevó a cabo un análisis de los parámetros de ecorreflexión por parte de observadores experimentados. Se establecieron equivalencias entre las escalas de grises y las escalas de color y se analizaron las imágenes por medio de *software* específico. Se optimizaron las eventuales variaciones intraobservador e interobservador.

Se definió como criterio principal de valoración, las modificaciones en el ancho de banda de colores, debido a que esta variable fue la de mayor correlación con el contenido de colágeno en una comparación con las biopsias miocárdicas efectuada con anterioridad por los autores. Se consideró como criterio secundario, los cambios en la media de la escala de colores (MEC). El procesamiento estadístico se llevó a cabo con un modelo por intención de tratar.

Si bien la cohorte original estaba conformada por 239 individuos, sólo en 84 sujetos se dispuso tanto de un ecocardiograma previo al inicio del protocolo como de los exámenes de control efectuados durante el tratamiento, por lo cual se los incluyó en el análisis de ecorreflexión en el modelo por intención de tratar. No se describieron diferencias en las características iniciales de este subgrupo de participantes y en las de la totalidad del grupo de estudio del ensayo CATCH.

Se señala que, antes del inicio de los esquemas terapéuticos, el promedio de la banda ancha se calculó en 98.6 niveles de color para los sujetos tratados con candesartán y 93.3 niveles en los individuos que recibieron enalapril ($p = 0.491$). En ambas cohortes, el tratamiento se asoció con un descenso significativo de este parámetro (-8.0 y -12.9 niveles de color, en orden respectivo). De acuerdo con los resultados del procesamiento estadístico, los expertos aseguran que ambas modalidades de tratamiento se relacionaron con una reducción moderada pero significativa de este índice de fibrosis miocárdica, sin diferencias destacables entre ambas opciones. Por el contrario, no se demostraron cambios significativos en la MEC en relación con ambos esquemas terapéuticos.

Por otra parte, no se describieron correlaciones de significación estadística entre las determinaciones del ancho de banda de colores y la PAS, la PAD, el IMVI, el grosor del tabique interventricular, el cociente entre las ondas E/A y el acortamiento fraccional de la porción media de la pared ventricular.

Los expertos aseguran que los resultados de este análisis coinciden con las conclusiones de un ensayo previo de su autoría. En este contexto, afirman que los ARA-II se asocian con la reducción significativa de los índices de ancho de banda de color, un parámetro de ecorreflexión vinculado con la fibrosis miocárdica. Estas modificaciones no se relacionaron con cambios en la MEC. En un ensayo anterior se había

descrito que la MEC no se correlacionaba de modo adecuado con la fibrosis confirmada por el examen histológico, como probable consecuencia de los cambios simultáneos en la oblicuidad y la curtosis de la curva de distribución de las imágenes ecográficas.

Asimismo, los investigadores admiten que se demostró que tanto el enalapril como el candesartán provocan efectos similares sobre el índice de ecorreflexión de la fibrosis miocárdica, sin diferencias significativas entre ambos fármacos. Se destaca que los datos referidos a los efectos de los IECA sobre la fibrosis miocárdica son muy limitados y proceden de estudios no aleatorizados o retrospectivos. Acotan que el estudio CATCH representa el único protocolo que incluyó una gran cantidad de participantes y en el cual se demostró que tanto el uso de ARA-II como de IECA se vincula con un nivel similar de eficacia. Este modelo de comparación directa resulta relevante, debido a las especulaciones previas relacionadas con presuntos efectos diferentes de cada uno de estos fármacos sobre el miocardio. Por el contrario, en los resultados del estudio CATCH se observa que ambos esquemas terapéuticos provocan acciones beneficiosas de similar magnitud sobre la masa ventricular izquierda y la fibrosis miocárdica. Se presume que, si bien parte de estos efectos se atribuyen al descenso de la presión arterial, la inhibición del sistema renina-angiotensina forma parte de este proceso. Aunque no puede excluirse un efecto de los IECA sobre la bradiquinina, esta contribución parece relacionarse con una menor repercusión.

Por otra parte, los investigadores recuerdan que, al igual que en otros protocolos de tratamiento antihipertensivo, se permitió el agregado de hidroclorotiazida a la terapia de aquellos individuos que no lograban un adecuado control de la presión arterial. Se destaca que menos del 50% de ambas cohortes requirieron el agregado de este medicamento. Por lo tanto, consideran poco probable la existencia de una asociación entre esta medida terapéutica de rescate y la ausencia de diferencias entre los efectos cardíacos de los dos tratamientos.

En otro orden, en función de los valores del ancho de banda de colores y de la MEC en los participantes del estudio CATCH, se presume que el contenido de colágeno miocárdico se encontraba apenas elevado en los participantes. De este modo, en los sujetos con niveles de ancho de banda de 98 y 93 colores, la fracción de colágeno se estimó en 2.3% y 2%, respectivamente. A pesar de que en estudios anteriores, como el protocolo REGAAL, la proporción de colágeno fue calculada en un 3.2%, en el análisis de sujetos sanos se ha estimado que el contenido normal de colágeno cardíaco es del $1.6 \pm 0.3\%$.

Los autores reconocen, entre las limitaciones de este ensayo, los diferentes pasos de procesamiento de las señales ecográficas, con la posibilidad de alteraciones en la evaluación regional. Por otra parte, reconocen que en el ecocardiograma transtorácico no pueden estimarse los efectos de las características de la pared torácica sobre la imagen obtenida. Asimismo, las propiedades anisotrópicas de los ultrasonidos representan también un obstáculo para la interpretación de los resultados. Sin embargo, entre las ventajas metodológicas de este análisis sobresale la utilidad de un procedimiento no invasivo para el estudio de pacientes con enfermedades de prevalencia elevada, como la hipertensión arterial. Por otra parte, el cálculo del ancho de banda de colores es sencillo y fácilmente reproducible.

Los autores señalan que los IECA y los ARA-II se caracterizan por acciones cardioprotectoras similares. De este modo, concluyen que este análisis complementa la información obtenida en el *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination*

with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET), en el que se demostraron las similitudes de los efectos de ambas clases de fármacos sobre el pronóstico cardíaco.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110651

12 - El Carvedilol de Liberación Prolongada es Eficaz y Seguro en la Hipertensión o la Insuficiencia Cardíaca

Frishman WH, Henderson LS, Lukas MA

Vascular Health and Risk Management 4(6):1387-1400, 2008

Alrededor del 30% de los fallecimientos en todo el mundo obedece a eventos cardiovasculares. El riesgo de enfermedad cardiovascular se relaciona directamente con la presión arterial (PA); de hecho, la mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica y por accidente cerebrovascular (ACV) se duplica por cada 20 mm Hg de aumento en la PA sistólica (PAS) y por cada incremento de 10 mm Hg en la PA diastólica (PAD). La hipertensión también representa un factor de riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) y de infarto agudo de miocardio (IAM).

El control adecuado de la PA reduce considerablemente el riesgo de ACV y de enfermedad coronaria, como también la mortalidad global y la morbilidad cardiovascular. En este contexto, la adhesión a la terapia es esencial para lograr el objetivo deseado. Los esquemas terapéuticos que consisten en una única administración diaria del fármaco favorecen el cumplimiento; en cambio, la adhesión se reduce en la medida que el número de comprimidos a ingerir por día aumenta.

Los betabloqueantes (BB) se utilizan en el tratamiento de la hipertensión y de la disfunción cardíaca desde hace más de 40 años; el mayor problema con estos agentes tiene que ver con los efectos adversos metabólicos y, tal vez, con la falta de beneficio en términos de evolución, especialmente con el atenolol. No obstante, añaden los expertos, no todos los BB son iguales; los diferentes mecanismos de acción pueden asociarse con un perfil distinto de eficacia y de seguridad.

El carvedilol es un BB de tercera generación que ejerce un bloqueo no selectivo sobre los receptores beta 1 y beta 2; además, es un bloqueante alfa 1 adrenérgico. A diferencia de los BB tradicionales (atenolol, metoprolol y propranolol) que reducen la PA al disminuir el volumen minuto, los BB vasodilatadores disminuyen la resistencia vascular sistémica (RVS). El carvedilol también reduce los efectos del sistema nervioso autónomo sobre el corazón. El carvedilol de liberación prolongada (CLP) se utiliza en la hipertensión, en la IC y en la disfunción del ventrículo izquierdo, posterior al IAM. En esta revisión, los autores resumen la información clínica y farmacológica disponible para el CLP.

Los BB tradicionales bloquean los receptores beta 1 (selectivamente) o los receptores beta 1 y beta 2 (bloqueo no selectivo). Si bien los agentes beta 1 selectivos sólo actúan sobre el corazón, la selectividad depende de la dosis: en dosis altas, los agentes beta 1 selectivos también pueden bloquear los receptores beta 2.

El carvedilol inhibe la unión de la norepinefrina a los receptores alfa 1, beta 1 y beta 2 adrenérgicos. Debido a que los primeros intervienen en la vasoconstricción, el bloqueo alfa 1 se asocia con vasodilatación de las arterias periféricas y con disminución de la RVS. Por su parte, el carvedilol no tiene

acción intrínseca simpaticomimética; los agentes con este efecto no parecen reducir la morbilidad y la mortalidad en los enfermos con IC. Este agente también ejerce una acción antioxidante, tal vez al estimular la síntesis de óxido nítrico por el endotelio vascular, y protege contra las especies reactivas de oxígeno. Este efecto se asocia con una mejor evolución en los pacientes con IC o que han tenido un infarto. La acción antioxidante se acompaña de una reducción del estrés oxidativo y, por ende, de la peroxidación de lípidos. La menor oxidación de los lípidos protege contra la isquemia miocárdica y del cerebro en los enfermos con hipertensión, IC, enfermedad cardíaca isquémica, diabetes e insuficiencia renal. El carvedilol también tiene propiedades antiinflamatorias; este efecto es importante en términos de la evolución, ya que la inflamación participa en la patogenia de la IC y de la aterosclerosis. En un trabajo publicado, el tratamiento con carvedilol de liberación inmediata (CLI) en dosis de 12.5 mg dos veces por día se asoció con la reducción de los marcadores de inflamación: proteína C reactiva, interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.

Respecto de la farmacocinética y farmacodinamia, el CLP se asocia con una concentración plasmática adecuada durante 24 horas, de manera tal que se lo puede administrar una vez por día. En un estudio a doble ciego y de grupos paralelos, 122 enfermos con hipertensión esencial fueron asignados al tratamiento con dosis bajas de CLP (20 mg una vez por día), a CLI en dosis de 6.25 mg dos veces por día, a CLP en dosis altas (80 mg diarios), a 25 mg de CLI dos veces por día o a placebo. Después de 22 días de tratamiento, se alternaron los esquemas de terapia. Al final de cada fase de tratamiento se valoraron las variables farmacocinéticas. El parámetro farmacodinámico de evaluación consistió en el porcentaje de cambio de la frecuencia cardíaca con el ejercicio. El carvedilol es una mezcla racémica de los enantiómeros R(+) y S(-). El perfil farmacocinético de los dos enantiómeros del CLP y del CLI fue equivalente; ambos preparados se asociaron con una reducción sostenida de la frecuencia cardíaca. En otra investigación, los pacientes con IC leve a grave o con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo posterior a IAM fueron asignados al tratamiento con 3.125, 6.25, 12.5 o 25 mg dos veces por día durante 2 semanas. Luego, comenzaron el tratamiento con CLP en dosis de 10, 20, 40 u 80 mg diarios por otras 2 semanas. Aunque los parámetros farmacocinéticos de ambos preparados fueron bioequivalentes, se constató una demora de 3 horas en el tiempo hasta la concentración plasmática máxima con el CLP, en tanto que su farmacodinamia fue proporcional en el espectro de los 10 mg a los 80 mg. Su biodisponibilidad es de un 85% respecto de la del CLI; cualquiera de los dos preparados es mejor absorbido cuando se los administra con alimentos.

El control metabólico inadecuado predice eventos cardiovasculares; se ha observado que en los enfermos con diabetes tipo 2, la concentración de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) se correlaciona en forma directa con el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Más aún, la dislipidemia es un trastorno común en los pacientes con hipertensión. Los BB tradicionales no vasodilatadores agravan el control de la glucemia y el metabolismo de los lípidos. Por el contrario, el carvedilol, por su acción vasodilatadora, facilita la captación muscular de glucosa y aumenta la disponibilidad de la lipoproteína lipasa; por



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

ende, en comparación con el metoprolol, el carvedilol no afecta el control de la glucemia ni el perfil lipídico.

El estudio *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives* (GEMINI) comparó los efectos del CLI (6.25 mg a 25 mg dos veces por día) con los del metoprolol (50 a 200 mg dos veces por día) sobre el perfil de lípidos y sobre el metabolismo de la glucosa en 1 235 enfermos con diabetes e hipertensión. Después de 5 meses de tratamiento, la concentración de la HbA_{1c} no se elevó en los pacientes asignados a carvedilol pero aumentó en los enfermos que recibieron metoprolol. Más aún, el 2.2% de los sujetos de este último grupo en comparación con sólo un 0.6% de los tratados con carvedilol interrumpieron el estudio prematuramente por el mal control de la glucemia. En el mismo estudio, el CLI logró un mayor descenso de los niveles séricos del colesterol y del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad respecto del metoprolol. Además, a diferencia del metoprolol, el CLI no se asoció con el aumento de los triglicéridos, se acompañó de reducciones significativas en la excreción de albúmina y evitó la progresión a microalbuminuria.

Los efectos metabólicos beneficiosos del carvedilol también se observan después del IAM. En un estudio de 12 semanas, los pacientes tratados con metoprolol tuvieron trastornos en la sensibilidad a la insulina (según los resultados del modelo de la homeostasis [HOMA]), un efecto que no se observó en los enfermos que habían recibido carvedilol. La terapia con CLI redujo la incidencia de eventos diabéticos y de diabetes en los enfermos con IC, en comparación con el metoprolol, tal como lo revelaron los resultados del *Carvedilol Or Metoprolol European Trial* (COMET) que incluyó 3 029 sujetos con IC crónica.

El CLP está indicado para el tratamiento de la hipertensión, de la IC leve a grave y de la disfunción del ventrículo izquierdo posterior al IAM –las mismas indicaciones del CLI–.

Una investigación que incluyó 338 enfermos con hipertensión esencial demostró la superioridad del CLP en dosis de 20, 40 u 80 mg/día respecto del placebo. Aunque la población del estudio fue heterogénea, la mayoría de los pacientes presentaba hipertensión estadio 1. El 45% al 53% de los enfermos tratados con CLP, en comparación con sólo un 15% en el grupo placebo, logró el objetivo en términos de PAD: por debajo de los 90 mm Hg. La presión de pulso se redujo considerablemente en los sujetos tratados con carvedilol.

Numerosos estudios realizados en EE.UU. y en otros países confirmaron la eficacia y la seguridad del CLP en los pacientes con hipertensión. El CLI reduce la PA y la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como con el ejercicio. El efecto antihipertensivo del carvedilol también se observa en los individuos con otras enfermedades, por ejemplo, diabetes.

La hipertensión no controlada evoluciona a IC. En un estudio, 415 pacientes con IC crónica y estable fueron asignados a tratamiento con CLI en dosis de 3.125 mg a 25 mg o placebo dos veces por día, durante 12 meses. El CLI indujo un aumento del 5.1% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y un descenso de las dimensiones ventriculares al final de sístole y de diástole. Después de 19 meses de seguimiento en promedio, el CLI disminuyó el riesgo combinado de muerte e internación.

El *US Carvedilol Heart Failure Study Group* abarcó 1 094 sujetos con IC leve a grave; los participantes fueron asignados a 1 de 4 grupos de terapia según la capacidad para el ejercicio. Los datos en conjunto revelaron que el CLI (6.25 mg a 50 mg según la tolerancia) se asoció con una reducción significativa del índice de mortalidad

(3.2% respecto del 7.8% en el grupo placebo; $p < 0.001$), del riesgo de internación por causas cardiovasculares (14.1% frente al 19.6%; $p = 0.036$) y del parámetro combinado de análisis (internación o muerte; 15.8% y 24.6% en el grupo placebo; $p < 0.001$). El programa se interrumpió prematuramente porque se constató la superioridad del CLI respecto del placebo.

El estudio *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICUS) incluyó 2 289 pacientes con IC sintomática y fracción de eyección del 25% o menos, que fueron tratados con CLI (3.125 mg a 25 mg) o placebo. El CLI se asoció con una reducción del 27% en la variable combinada de análisis –muerte o internación por motivos cardiovasculares– ($p < 0.0001$ respecto del grupo placebo) y con una disminución del 31% en el criterio combinado de valoración de muerte o internación por IC ($p < 0.001$ respecto del placebo). El tratamiento con CLI también redujo la incidencia de eventos adversos graves –empeoramiento de la IC, muerte súbita, shock cardiogénico y taquicardia ventricular– ($p = 0.002$ respecto del placebo). Asimismo, después de 58 meses de seguimiento en promedio, en el estudio COMET se registraron significativamente menos muertes entre los pacientes asignados al carvedilol (34%) que entre aquellos tratados con metoprolol (40%; $p = 0.0017$). La muerte por causa cardíaca también fue menos frecuente entre los individuos que recibieron este fármaco ($p = 0.0004$).

El carvedilol es el único BB aprobado para el tratamiento de la disfunción del ventrículo izquierdo luego de IAM. El estudio *Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction* (CAPRICORN) evaluó los beneficios del BB (CLI) en enfermos con estas características, tratados en forma convencional. Los 1 959 pacientes con una fracción de eyección del 40% o más baja fueron asignados a tratamiento con CLI (6.25 a 25 mg) o placebo dos veces por día. El 74% de los participantes alcanzó la dosis máxima del CLI (25 mg dos veces por día). El fármaco disminuyó la mortalidad por cualquier causa en un 23% respecto del placebo. Los resultados de la investigación revelaron que el CLI ejerce propiedades antiaritmogénicas y beneficios sobre el remodelamiento del miocardio ventricular. Según los hallazgos del estudio CAPRICORN, el número necesario de pacientes a tratar para evitar una muerte por año es 43 (en comparación con 80 para el atenolol).

Los BB tradicionales, además de los efectos adversos metabólicos, se asocian con elevada incidencia de manifestaciones secundarias, entre ellas, fatiga, disfunción eréctil y aumento de peso. En cambio, el carvedilol, por su acción vasodilatadora, no interfiere con el metabolismo y es muy bien tolerado. La frecuencia de efectos adversos (cefaleas, hipotensión ortostática, diarrea y mareos) es menor con el CLP que con el CLI.

Los pacientes con IC a menudo son tratados con numerosos medicamentos. El cumplimiento correcto de la terapia garantiza el beneficio en términos de evolución y se ha observado que cuanto menor es el número de comprimidos, mayor es la adhesión al tratamiento. La creación del CLP es un gran paso en este sentido. Por su parte, la combinación de fármacos en dosis fijas (una estrategia que está siendo evaluada con el carvedilol) mejora considerablemente el cumplimiento de la terapia, concluyen los expertos.

El carvedilol se asocia con beneficios importantes en los enfermos con hipertensión, con IC y con disfunción del ventrículo izquierdo luego de IAM. El fármaco puede administrarse una vez por día y se asocia con un excelente perfil de tolerancia.

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	Muestreo en la Circulación Coronaria...	• Dr. Mahmoud M. Ramadan. Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 113-8665, Tokio, Japón
1	Trastornos de la Respiración Asociados...	• Dr. R. Leung. University of Toronto St. Michael's Hospital Sleep Laboratory, M5B 1W8, Toronto, Ontario, Canadá
2	Detección de la Disfunción Ventricular...	• Dr. T. Shiota. Cleveland Clinic Foundation, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland, Ohio, EE.UU.
3	Valor Pronóstico de una Estrategia...	• Dr. J. Adgey. Royal Victoria Hospital, Belfast, Reino Unido
4	Miocardopatía por Estrés...	• Dr. I. Wittstein. Johns Hopkins Hospital, Division of Cardiology, 21287, Baltimore, Maryland, EE.UU.
5	El Edema como un Marcador...	• Dr. M. Friedrich. University of Calgary, Stephenson Cardiovascular Magnetic Resonance Centre, Foothills Hospital, T2N 2T9, Calgary, Alberta, Canadá
6	El Sueño en la Insuficiencia...	• Dr. M. Naughton. Alfred Hospital, Department of Allergy, Immunology and Respiratory Medicine, Melbourne, Victoria, Australia
7	Depresión y Evolución Clínica...	• Dr. N. Albert. Cleveland Clinic, Nursing Institute and Kaufman Center of Heart Failure, 44195, Cleveland, Ohio, EE.UU.
8	La Revascularización Preventiva...	• Dr. D. Poldermans. Erasmus MC, Department of Anesthesiology, Rotterdam, Países Bajos
9	El Síncope como Factor de Riesgo...	• Dr. P. Spitiro. Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Divisione di Cardiologia, 16128, Génova, Italia
10	Toma de Decisiones en Ancianos...	• Dr. M. Martínez-Selles. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Cardiología, 28007, Madrid, España
11	Demuestran los Efectos...	• Dr. A. Zanchetti. Università di Milano, Centro di Fisiologia Clinica e Ipertensione, 20122, Milán, Italia
12	El Carvedilol de Liberación Prolongada...	• Dr. V. H. Frishman. New York Medical College, Westchester Medical Center, Departments of Medicine and Pharmacology, NY 10595, Valhalla, Nueva York, EE.UU.

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	¿Cuál es la frecuencia estimada de apnea central del sueño en los pacientes con insuficiencia cardíaca?	A) 10%. B) 15%. C) 20%. D) 30% al 40%.
2	¿Cuál de estas variables tiene mayor correlación con la fracción de eyección posoperatoria en los pacientes con cirugía valvular mitral?	A) El volumen de fin de sístole. B) El volumen de fin de diástole. C) El índice de Tei. D) Ninguna es correcta.
3	¿Cuál de los siguientes biomarcadores se asocia en forma independiente con mayor mortalidad, en pacientes que consultan por dolor precordial?	A) Propéptido natriurético cerebral. B) Proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos (H-FABP). C) Proteína C-reactiva. D) Dímero D.
4	¿Cuál de las siguientes es la característica ecocardiográfica principal de la miocardiopatía por estrés?	A) La presencia de abombamiento ventricular apical. B) La presencia de abombamiento ventricular basal. C) La presencia de abombamiento ventricular medioventricular. D) Todas son correctas.
5	¿Cuál de estos métodos parece detectar en forma más precoz la presencia de edema como marcador previo a la instalación de la necrosis miocárdica en los casos de isquemia aguda?	A) La elevación de los niveles circulantes de troponina. B) Los cambios en las imágenes ponderadas en T ₂ en la resonancia magnética. C) Las variaciones en la perfusión medida por radionucleidos. D) Ninguna es correcta.
6	¿Qué mecanismos explicarían la relación entre la disfunción del ventrículo izquierdo y los trastornos de la respiración asociados con el sueño?	A) La presión negativa intratorácica exagerada. B) La asfixia durante la apnea y los despertares al finalizar la fase. C) El daño de la pared vascular. D) Todos ellos.
7	Señale la opción correcta sobre el efecto de la depresión en caso de insuficiencia cardíaca:	A) Disminuye la vulnerabilidad de los pacientes. B) No afecta la vulnerabilidad de los pacientes. C) Aumenta la vulnerabilidad de los pacientes. D) Puede aumentar o disminuir la vulnerabilidad de los pacientes.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	30% al 40%.	Si bien es mucho menos frecuente que la apnea obstructiva del sueño, la apnea central del sueño es muy común en los enfermos con insuficiencia cardíaca congestiva. La prevalencia estimada es del 30% al 40%.	D
2	El índice de Tei.	El índice de Tei se caracteriza por ser independiente del volumen y por su escasa variabilidad entre los observadores. Este parámetro, determinado en la etapa preoperatoria, presenta una adecuada correlación con la fracción de eyección posquirúrgica.	C
3	Proteína ligadora de ácidos grasos cardíacos (H-FABP).	En pacientes que consultan por dolor precordial, los niveles elevados de H-FABP se asocian en forma independiente con mayor mortalidad por causa cardiovascular.	B
4	Todas son correctas.	La característica de la disfunción miocárdica es el abombamiento ventricular que presenta distintas variantes. Otras características son la elevación mínima de las enzimas cardíacas a pesar de amplias zonas de acinesia, la ausencia de enfermedad coronaria y la rápida recuperación de la función ventricular.	D
5	Los cambios en las imágenes ponderadas en T ₂ en la resonancia magnética.	La presencia de edema en las imágenes obtenidas por resonancia magnética ponderadas en T ₂ permite la detección de la isquemia miocárdica aguda, antes de la aparición de lesiones irreversibles.	B
6	Todos ellos.	Al menos estos 4 mecanismos fisiopatológicos participarían en dicha asociación.	D
7	Aumenta la vulnerabilidad de los pacientes.	La presencia de depresión aumentaría la vulnerabilidad de los pacientes con insuficiencia cardíaca.	C