

Expertos Invitados

(<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 originales aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

Las imágenes que acompañan los títulos son publicadas por solicitud expresa de los autores o de las instituciones participantes en los estudios.

1 - El Papel del Receptor Beta-3 Adrenérgico en la Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca



Stephane Moniotte, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Fellow in Pediatric Cardiology, Department of Cardiology, The Children's Hospital, Boston, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Moniotte S, Vaerman JL, Kockx MM, Larrouy D, Langin D, Noirhomme P, Balligand JL. Real-time RT-PCR for the detection of beta-adrenoceptor messenger RNAs in small human endomyocardial biopsies. *J Mol Cell Cardiol* 33(12):2121-33, 2001.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05411012a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet se edita en: www.siicsalud.com/des/des042/05411012.htm

Abstract

The characterization of the gene encoding β_3 -adrenoceptor helped to interpret the results of pharmacological experiments on atypical effects of catecholamines distinct from the classical activation of β_1 and β_2 adrenoceptors. In rodents, the β_3 adrenoceptor is abundantly expressed in white adipose tissue as well as in brown adipose tissue. Treatment of rodents with β_3 adrenoceptor agonists induces a weight loss related to the stimulation of lipolysis in these two tissues. However, their poor lipolytic effect in human adipose tissue and the recent discovery of functional β_3 adrenoceptors in the human heart raise new questions on the use of agonists in man. In the human ventricle, these agonists induce a negative inotropic effect. As this effect is conserved in the failing heart, it could shed a new light on the pathogenic role of the hyperadrenergism associated with cardiac failure, as well as on its treatment with beta-adrenoceptor blockers. This review summarizes the rationale and effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure and specifically addresses the question of the potential use of β_3 -adrenoceptor antagonists in the treatment of heart failure and other pathophysiological conditions associated with a decreased cardiac contractility.

Resumen

La identificación del gen que codifica el receptor adrenérgico beta-3 ayudó a interpretar los resultados de experimentos farmacológicos en los que se identificaron efectos atípicos de las catecolaminas diferentes de los observados luego de la activación de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2. En los roedores, el receptor adrenérgico beta-3 se expresa en el tejido adiposo general y en la grasa parda. El tratamiento de estos animales con agonistas del receptor adrenérgico beta-3 induce la pérdida de peso secundaria a la estimulación de la lipólisis en ambos tejidos. Sin embargo, el escaso efecto lipolítico sobre el tejido adiposo humano y el descubrimiento reciente de los receptores adrenérgicos beta-3 en el corazón generan nuevas preguntas acerca del uso de estos agonistas en el hombre. En el ventrículo de los seres humanos, estos agonistas desencadenan un efecto inotrópico negativo. Como este efecto se conserva en el corazón con insuficiencia cardíaca podría explicar el papel que desempeña el aumento del estímulo adrenérgico asociado con la insuficiencia cardíaca, como también el tratamiento de esta condición con bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos. Esta revisión resume los efectos y la justificación del bloqueo beta-adrenérgico en la insuficiencia cardíaca crónica y principalmente trata de responder a la pregunta acerca del uso potencial de antagonistas de los receptores beta-3 en el tratamiento de esta insuficiencia.

Introducción

La insuficiencia cardíaca se caracteriza por el aumento de la transmisión adrenérgica a nivel del miocardio comprometido. Los valores circulantes de catecolaminas se incrementan a medida que se agrava la enfermedad¹ y el pico en los niveles plasmáticos de noradrenalina predice evolución muy desfavorable.² Esto condujo a la hipótesis inicial de que la activación a corto plazo del sistema nervioso simpático era necesaria para sostener la circulación en la insuficiencia cardíaca y justificaba la contraindicación de la utilización de los antagonistas simpáticos (ej.: bloqueantes beta-adrenérgicos) en estos pacientes.³ No obstante, la activación a largo plazo del sistema nervioso simpático también ejerce efectos adversos a nivel biológico que claramente contribuyen en forma importante con la progresión de la insuficiencia cardíaca.⁴ Ensayos clínicos a gran escala acerca del beneficio del bloqueo crónico de los receptores beta en la insuficiencia cardíaca identificaron las ventajas del bloqueo e incluyeron los betabloqueantes en el enfoque terapéutico clásico de la insuficiencia cardíaca crónica.

Recientemente la identificación de un receptor adrenérgico beta-3 inotrópico negativo en el corazón humano generó nuevos interrogantes.^{5,6} Desde el punto de vista fisiológico es necesario aclarar el papel del receptor beta-3, que se expresa junto con los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2. Últimamente se identificaron algunos elementos de la vía de transmisión de señales a través de este receptor, así como la regulación en la insuficiencia cardíaca de la expresión del gen del receptor adrenérgico beta-3. Los estudios longitudinales que utilizan agonistas y antagonistas específicos de los receptores beta-3 en modelos animales de insuficiencia cardíaca permitirán determinar si estas sustancias resultan útiles en el tratamiento de la disfunción miocárdica.

Por lo tanto, este trabajo resume la fundamentación para el bloqueo adrenérgico beta-3 en la insuficiencia cardíaca crónica y trata específicamente de responder a la pregunta acerca del uso potencial de los antagonistas de los receptores beta-3 en el tratamiento de las condiciones fisiopatológicas que se asocian con la disminución de la contractilidad cardíaca.

Justificación de la terapia betabloqueante en la insuficiencia cardíaca crónica

El corazón humano con insuficiencia se caracteriza por la activación del sistema nervioso simpático.⁷⁻⁹ El consiguiente exceso de catecolaminas mantiene la función cardíaca en el corto plazo debido a que estimula la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Este incremento en la transmisión adrenérgica, beneficioso al comienzo, termina siendo perjudicial para el miocardio.^{10,12}

En su mayoría, los receptores adrenérgicos son responsables de la respuesta inotrópica positiva y promueven el crecimiento de las células musculares cardíacas en los seres humanos.^{13,14} Estos receptores están acoplados con la proteína G estimulante (Ge) y con la adenilciclase ligada a la membrana, por lo que aumentan los niveles intracelulares de AMPc. En ventrículos humanos sin insuficiencia, la relación beta-1/beta-2 favorece a los receptores beta-1, pero en los ventrículos con insuficiencia 35% a 40% del total de receptores beta-adrenérgicos son del subtipo beta-2 debido a la disminución selectiva del subtipo beta-1.¹³⁻¹⁵ Los receptores alfa-1 se encuentran acoplados a la fosfolipasa C a través de diferentes subclases de proteína G (Gq), la cual, mediante un segundo mensajero, el diacilglicerol, activa las isoformas de la proteinquinasa C. Debido a que los receptores alfa-1 están aumentados en el corazón con insuficiencia, el perfil de receptores adrenérgicos en las células del miocardio cambia de la forma predominante beta-1 a una relación alfa/beta mixta en la insuficiencia cardíaca terminal.¹⁵ Además, el receptor beta-3 también está presente en el corazón humano como receptor contrarregulador acoplado a la proteína G inhibidora (Gi)^{5,6} y ejerce su efecto inotrópico negativo.

La noradrenalina es cardiopática y produce daños¹⁶ en los miocitos cardíacos incluso en concentraciones «fisiológicas» como las que se encuentran en el corazón humano con insuficiencia. La noradrenalina es ligeramente selectiva para los receptores beta-1 y su citotoxicidad podría estar mediada por los receptores beta-adrenérgicos más que por los alfa-adrenérgicos.¹⁶

En ratones transgénicos el aumento en la expresión de los receptores beta-1 humanos,¹⁷ Ge¹⁸ y Gq¹⁹ produce un fenotipo de miocardiopatía con dilatación de la cámara ventricular izquierda y disfunción sistólica.

El aumento de la expresión de Ge también se asocia con un incremento en los marcadores de apoptosis como el que se observa en los miocitos cardíacos de ratas adultas luego de la exposición a los agonistas beta.^{20,21} En los miocitos de ratas adultas la estimulación del receptor beta-1 actúa como mediadora en la transmisión de señales de apoptosis mientras que la vía del receptor beta-2 es antiapoptótica, ya que está acoplado a la proteína G inhibidora.^{21,22} No obstante, los niveles elevados de la sobreexpresión de receptores beta-2 humanos conducen a la depresión de la función sistólica y al fenotipo de miocardiopatía,²³ mientras que la expresión del receptor alfa-1 constitucionalmente activado produce hipertrofia concéntrica.²⁴

En el corazón con insuficiencia, la vía beta-adrenérgica se caracteriza por la reducción y desensibilización de los receptores beta-1 y beta-2, niveles elevados de la proteína G inhibidora y aumento en la expresión y en la actividad de la quinasa del receptor beta-adrenérgico (beta-KRA).²⁵ En el corazón con insuficiencia cardíaca terminal el 50% a 60% de la transducción de señales se encuentra potencialmente perdido, pero subsiste una capacidad sustancial para la transmisión de señales.¹⁵ Los modelos homólogos y heterólogos de sistemas²⁶ de desensibilización de los receptores beta-adrenérgicos también sugieren que la desensibilización beta-adrenérgica puede ser protectora y que la estrategia terapéutica potencial podría reforzar este efecto antiadrenérgico endógeno mediante la inhibición de la transducción de señales del receptor.²⁷⁻²⁹ Esta podría ser uno de los fundamentos para el uso de agentes antiadrenérgicos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

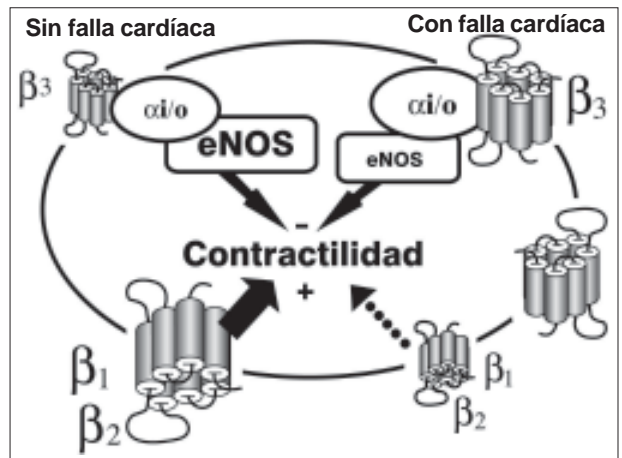


Figura 1. En el corazón, la vía del receptor β_3 adrenérgico está al servicio de diferentes funciones fisiológicas. En el corazón normal, éste puede ejercer un efecto contrarregulador negativo ante la excesiva estimulación inotrópica positiva, de esta manera regula el consumo de oxígeno, evita la sobrecarga de calcio y en última instancia la toxicidad en los miocitos cardíacos, como lo ejemplifica el fenotipo con aumento en la expresión de los receptores adrenérgicos β_1 en el ratón. En las etapas iniciales de la disfunción cardíaca, la producción endógena de NO puede, además de atenuar las respuestas inotrópicas β_1 y β_2 , mejorar la relajación sistólica, de esta manera compensa la disfunción sistólica con el incremento de la reserva diastólica. En corazones con insuficiencia terminal, el efecto inotrópico negativo residual puede adaptarse incorrectamente y agravar la disfunción sistólica.

El papel del receptor adrenérgico beta-3 en el corazón humano normal

Tradicionalmente, la transducción de señales de la estimulación catecolaminérgica en las células cardíacas se atribuye a los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 y en menor medida a los receptores adrenérgicos alfa-1. Hasta el presente, la activación de los receptores beta se asoció exclusivamente con la estimulación de la contracción cardíaca. Sin embargo, el efecto atípico de la isoprenalina en presencia de nadolol –un antagonista de los receptores beta-1 y beta-2– en biopsias de miocardio de ventrículo humano modificó este paradigma⁵ y sugiere la existencia de un tercer tipo de receptores beta en el músculo ventricular humano. En efecto, contraria a las vías de los receptores beta-1 y beta-2 la activación de este receptor por la noradrenalina en presencia de los antagonistas alfa-1, beta-1 y beta-2, así como la activación por los agonistas selectivos de los receptores beta-3 –como BRL37344–, disminuyen la fuerza contráctil.^{5,6} El BRL37344 produce un efecto inotrópico negativo, que se mantiene en presencia de metoprolol (antagonista de los receptores adrenérgicos beta-1) o de nadolol (antagonista de los receptores beta-1 y beta-2), pero que es contrarrestado por el bupranolol (antagonista no específico de los receptores beta-1, beta-2 y beta-3).⁶

Además, la evidencia farmacológica del receptor adrenérgico beta-3 en el miocardio está reforzada por el hallazgo de transcripciones de los receptores beta-3 adrenérgicos en las mismas biopsias sin producto correspondiente con el gen de la lipasa humana hormonosensible,⁶ que indica que estas transcripciones no se deben a la presencia de adipocitos como sugieren otros experimentos de PCR-RT en biopsias de aurículas humanas.^{30,31}

Más recientemente, se logró la localización inmunohistoquímica del receptor adrenérgico beta-3 en secciones de biopsias endomiocárdicas de humanos mediante un anticuerpo monoclonal específico y el mismo anticuerpo también se utilizó satisfactoriamente en experimentos con *Western blotting*, lo que confirma la expresión proteica de este subtipo de receptores en los miocitos cardíacos.³²

La vía de señalización intracelular de los receptores beta-3 en células miocárdicas se identificó recientemente, al menos en forma parcial. Este receptor forma parte de la superfamilia de los receptores ligados a la proteína G. En el corazón humano, el hallazgo de un efecto inotrópico negativo luego de la estimulación del receptor beta-3 es difícil de conciliar con un receptor beta-3 ligado a la proteína G estimulante. En adipocitos se vio que estos receptores podrían estar ligados a proteínas G inhibitorias.^{33,34} Para tratar de definir el papel de las proteínas Gi en el corazón humano, Gauthier y col.⁵ evaluaron el efecto del BRL37344 en biopsias previamente tratadas con toxina *pertussis*. Este tratamiento redujo el efecto del agonista beta-3 selectivo tanto en la contracción cardíaca⁶ como en la generación de GMP cíclico;⁵ esto sugiere que las proteínas Gi/O podrían estar involucradas en la vía del receptor adrenérgico beta-3.

El efecto inotrópico positivo de las catecolaminas es atenuado por su activación mediante la producción de óxido nítrico (NO) de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) expresada constitucionalmente en los miocitos cardíacos;³⁵ Gauthier y col.⁵ examinaron el papel de esta sintasa como mediadora del efecto del receptor adrenérgico beta-3 en biopsias de miocardio. En presencia de azul de metileno, un bloqueante no específico del NO que inhibe la activación de la guanililciclase, el efecto inotrópico negativo del BRL37344 se redujo notablemente, al igual que en presencia de L-NAME y L-NMNA, dos inhibidores de la sintasa de NO. En otros estudios,⁶ los autores demostraron la reversibilidad de la inhibición de la sintasa de NO con el sustrato de esta enzima –L-arginina– y la ineficacia de su enantiómero, que no es utilizado como sustrato por la sintasa del NO.

Además, en condiciones experimentales similares, los cambios en los niveles intracelulares de GMPc igualaron los efectos sobre la contracción, lo que podría explicar el papel de este nucleótido cíclico como mediador del efecto que atenúa la contracción del músculo cardíaco. Además, la potenciación del efecto inotrópico positivo de la isoprenalina por la sintasa del NO es abolida en ratones homocigotos con deficiencia del receptor adrenérgico beta-3,³⁶ lo que confirma el papel de este subtipo en la regulación de la respuesta a catecolaminas dependiente del NO *in vivo*.

Las vías intracelulares que pueden regular la disminución de la contractilidad cardíaca en respuesta a la elevación de GMPc incluyen la activación de proteinquinasa dependientes del GMPc, que disminuyen la corriente de calcio a través de la regulación de los canales tipo L^{37,38} o disminuyen la sensibilidad de los miofilamentos cardíacos al calcio³⁹ y la activación de las fosfodiesterasas, con descenso de los niveles de AMPc.⁴⁰ Otra alternativa es que el NO puede regular la función cardíaca en forma independiente del GMPc a través de proteínas clave como la citocromo C oxidasa,⁴¹ la creatinina fosfoquinasa⁴² o los canales de calcio tipo L.⁴³ No obstante, informes previos sugieren que la importancia relativa de cada vía podría estar influida de manera importante por la preparación del experimento, las especies, la región del corazón estudiada, las concentraciones de NO y de GMPc generadas (véanse referencias 44, 45).

La regulación de la actividad eléctrica cardíaca por el receptor beta-3 no se investigó exhaustivamente. En los seres humanos, los efectos inotrópicos negativos se asociaron con disminución de la amplitud del potencial de acción y la aceleración de la fase de repolarización del potencial de acción ventricular.⁵ Como estos efectos no se observaron en pacientes con fibrosis quística⁴⁶ –enfermedad genética causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (RTFQ)–⁴⁷ estos resultados sugieren que los efectos de la estimulación del receptor adrenérgico beta-3 podrían ser consecuencia de una corriente de cloro a través de los canales RTFQ. En un sistema de expresión heterólogo la expresión conjunta de los receptores adrenérgicos beta-3 de seres humanos y la RTFQ, los agonistas beta-3 inducen la activación independiente de la vía del AMPc/proteinquinasa A de RTFQ a

través de la estimulación de proteína G sensible a la toxina *pertussis*.⁴⁸ El descubrimiento del acoplamiento funcional entre los receptores adrenérgicos beta-3 y el canal de K⁺ Kv(s)(KvLQT1/minK) en oocitos de *Xenopus*,⁴⁹ sugiere la posibilidad de la regulación de los potenciales de acción a través de corrientes de K⁺. Recientemente, estudios electrofisiológicos en miocitos aislados de cobayo demostraron que la estimulación del receptor adrenérgico beta-3 reduce significativamente la corriente escalonada de I(Ks).⁵⁰

La regulación de la vía del receptor adrenérgico beta-3 en el miocardio enfermo

En las etapas iniciales de la insuficiencia cardíaca, diversos mecanismos neurohumorales se activan para aumentar la presión sanguínea y mantener el flujo sanguíneo hacia los órganos vitales. Estos mecanismos compensadores abarcan la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con un incremento en la liberación de vasopresina y la activación del sistema nervioso simpático. No obstante, cuando son activadas crónicamente, estas vías pueden presentar efectos deletéreos que deterioran aun más la función cardíaca.

Luego de la estimulación prolongada de los receptores adrenérgicos beta, el sistema de la adenilato ciclase se desensibiliza en dos etapas. La etapa a corto plazo se desencadena por la quinasa del receptor adrenérgico beta (beta-KRA) y la proteinquinasa A dependiente del AMPc (PKA) que fosforila el receptor ocupado y facilita el desacople de la proteína Ge-alfa. Por otro lado, la exposición prolongada a los agonistas lleva a la disminución del número de receptores.

Bristow y col. fueron los primeros que describieron la reducción en la densidad de receptores adrenérgicos beta en la insuficiencia cardíaca.⁵¹ En estudios posteriores⁵² se demostró que la densidad de los receptores adrenérgicos beta-1 está reducida en las membranas del miocardio de pacientes con insuficiencia cardíaca terminal secundaria a miocardiopatía dilatada e isquémica. En el tejido miocárdico de pacientes con isquemia la densidad de receptores adrenérgicos beta-2 no se modifica o se reduce levemente, mientras que en pacientes con miocardiopatía dilatada nunca se informaron modificaciones en el número de receptores adrenérgicos beta-2. La RT-PCR cuantitativa del ARNm de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 confirmó que los niveles reducidos de ARNm de los receptores beta-1 contribuyen a la reducción del número de receptores, mientras que los receptores adrenérgicos beta-2 se encuentran sin cambios a nivel de las proteínas y del ARNm. No obstante, estos receptores beta-2 remanentes podrían ser sensibles al desacoplamiento debido al incremento concomitante de la expresión de la beta-KRA y de su actividad,⁵⁴ que podría resultar en aumento de la fosforilación del receptor y el desacoplamiento de la proteína Ge-alfa.

Un paso importante para entender el papel del receptor adrenérgico beta-3 en el tejido cardíaco fue el análisis de la regulación de este receptor en el corazón humano con insuficiencia cardíaca. Un trabajo reciente³² en muestras de miocardio humano demostró que, en comparación con los niveles observados en corazones sin insuficiencia y no desnervados, la expresión de la proteína del receptor adrenérgico beta-3 está significativamente incrementada en el tejido cardíaco con insuficiencia, tanto debido a miocardiopatía dilatada como isquémica. Cabe destacar que experimentos inmunohistoquímicos revelaron que el receptor se expresa principalmente en los miocitos cardíacos, lo que refuerza el paradigma de un acoplamiento directo con la sintasa endotelial del NO en este tipo de células. Es interesante que este incremento sea paralelo al aumento de la expresión de la proteína G-alfa i-2, como informa la literatura.^{55,56}

Además, los receptores adrenérgicos beta-3, al ser comparados con los receptores beta-1 y beta-2, presentan características distintivas que podrían ser interesantes en el contexto de la insuficiencia cardíaca. En primer lugar se encuentran acoplados con la proteína Gi/o, probablemente G-alfa i-2, la principal isoforma de la proteína Gi en el

ventrículo humano, que se encuentra aumentada en la insuficiencia cardíaca.^{55,56} En segundo lugar, el receptor adrenérgico beta-3 es relativamente resistente a la desensibilización que tiene lugar luego de la estimulación con agonistas.⁵⁷ Este receptor también es refractario al desacople de la vía de señalización a corto plazo promovido por los agonistas, en parte debido a que no contiene los sitios de fosforilación para la proteinquinasa A y la quinasa del receptor adrenérgico beta en el tercer bucle citoplasmático y en la región C terminal. También es resistente a la disminución a largo plazo. Además, el receptor adrenérgico beta-3 se activa con dosis más altas de catecolaminas que los receptores beta-1 y beta-2.⁵⁸ En conjunto, toda esta información sugiere que luego de la activación prolongada la respuesta mediada por el receptor beta-3 puede estar preservada mientras que las respuestas mediadas por los receptores beta-1 y beta-2 están disminuidas y, aparte del incremento de la abundancia del receptor, podría explicar el papel del receptor adrenérgico beta-3 durante el aumento del tono adrenérgico típico en la insuficiencia cardíaca.

Debido a la falta de modelos animales adecuados, Tavernier y col. generaron ratones transgénicos con expresión específica en el corazón del receptor adrenérgico beta-3 de seres humanos.⁵⁹ Al estimularlos con diversos agonistas del receptor beta-3, este modelo reprodujo *ex vivo* los efectos inotrópicos negativos obtenidos mediante la estimulación del receptor beta-3 en el tejido ventricular humano.⁵⁶ Recientemente se evaluó en perros el significado funcional de la activación endógena de dicho receptor antes y después de la inducción de insuficiencia cardíaca utilizando un marcapaso. En los miocitos cardíacos obtenidos de animales con insuficiencia, el antagonista específico del receptor adrenérgico beta-3 L-748,337 produjo incrementos significativos en la contracción y en la relajación.⁶⁰

En el miocardio de aurícula derecha de seres humanos, sin embargo, el BRL37344 produce efectos inotrópicos positivos pero esto sería mediado a través de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2, mientras que el aumento de la actividad de la sintasa endotelial del NO le fue atribuido a la estimulación del receptor adrenérgico beta-3 y no tendría influencia sobre la contractilidad auricular.⁶¹ Los autores concluyeron que la estimulación del receptor adrenérgico beta-3 se encuentra presente en la aurícula humana pero funcionalmente no parece tan significativa como en los ventrículos.

El uso de los antagonistas beta-3 en la insuficiencia cardíaca

La coexpresión de tres subtipos de receptores beta-adrenérgicos acoplados a efectos inotrópicos inversos cardíacos, de alguna manera permite resumir, en el miocardio, un paradigma bien conocido descrito en los vasos, donde las catecolaminas activan efectos contráctiles y relajantes. Como en los vasos, la concurrencia de las vías del efecto inotrópico positivo de los receptores dependientes de AMPc (beta-1 y beta-2 adrenérgicos) y del efecto inotrópico negativo de los receptores dependientes del NO (beta-3 adrenérgicos) podría proporcionar la comprensión detallada del control de la contractilidad cardíaca mediada por todos estos receptores. Dicho de otra manera, la vía del receptor adrenérgico beta-3 podría funcionar como un mecanismo de «rescate» compensador para evitar el daño de los miocitos por la estimulación excesiva de los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2. Sin embargo, a medida que la insuficiencia cardíaca progresa hacia su estadio final, este mecanismo compensador podría dificultar la adaptación mediante un efecto inotrópico negativo persistente que podría incrementar aun más la disfunción miocárdica (figura 1). En ambos casos, la evidencia disponible apoya la influencia predominante del receptor beta-3 ante el aumento de los niveles circulantes de catecolaminas, como en la insuficiencia cardíaca. Pero la estimulación del receptor beta-3 podría no tener un efecto deletéreo uniforme en estas condiciones fisiopatológicas.

Además, el efecto vasodilatador de los receptores adrenérgicos beta-3 sobre el tono vascular podría contribuir a la disminución de la resistencia vascular periférica y la poscarga del corazón con insuficiencia. También la liberación de NO en el miocardio luego de la estimulación del receptor adrenérgico beta-3 podría favorecer la relajación diastólica y reducir el consumo de oxígeno mejorando de esta forma el estado cardíaco.

El descubrimiento de receptores adrenérgicos beta-3 funcionales en el corazón humano ofrece otra fundamentación biológica plausible para los comprobados efectos protectores del bloqueo terapéutico con receptores beta-adrenérgicos en los pacientes con insuficiencia cardíaca. La caracterización farmacológica completa del papel de los receptores beta-3 en el tejido cardíaco de seres humanos y la creación de enfoques terapéuticos potenciales requiere en este momento el desarrollo de antagonistas potentes y selectivos.

En 1996 se desarrolló la clase de antagonistas de los receptores beta-3 ariloxipropanolaminotetralina.⁶² Un miembro potente de esta clase, SR 59230A (3-(2-etilfenoxi)-1-[(1S)1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilamino]-(2S)-2-propanol oxalato), ha sido descrito como antagonista selectivo de los receptores adrenérgicos beta-3 en adipocitos de la grasa parda de ratas,⁶³ en ensayos de motilidad colónica de ratas⁶² y en el músculo liso circular de colon de seres humanos.⁶⁴ Esta droga no fue estudiada hasta el momento en el músculo cardíaco, excepto en ratas, donde SR 59230A no pudo antagonizar el efecto del agonista parcial no convencional CGP 12177, por lo que produjo un efecto cronotrópico positivo en la aurícula derecha y un efecto inotrópico positivo en la aurícula izquierda.⁶⁵ Por el contrario, en otro estudio,⁶⁶ SR 59230A atenuó los efectos cardioestimulantes y termogénicos de CGP 12177 en proporciones similares. En la aorta torácica de ratas, SR 59230A antagonizó la relajación beta-3 dependiente de la dosis inducida por SR 58611,⁶⁷ un agonista preferencial de los receptores adrenérgicos beta-3. Esto sugiere que los antagonistas de los receptores beta-3 podrían tener un efecto deletéreo en el corazón con insuficiencia a través del aumento de la poscarga. Aunque esta hipótesis aún no fue evaluada.

Recientemente, Candelore y col.⁶⁸ describieron una nueva clase de antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos beta-3 de seres humanos desarrollados a través de la expresión heteróloga de receptores clonados de seres humanos, como L-748,328, (S)-N-[4-[2-[[3-[3-(aminosulfonyl)fenoxi]-2-hidroxipropil]amino]etil]fenil]bencenosulfonamida, y L-748,337, (S)-N-[4-[2-[[3-[3-(acetamidometil)fenoxi]-2-hidroxipropil]amino]etil]fenil]bencenosulfonamida. En un trabajo reciente, confirmamos la eficacia de L-748,377 en el miocardio de seres humanos. El efecto inotrópico negativo de BRL37344 fue claramente atenuado con 0.1 μ M de este antagonista,³² lo que sugiere que este compuesto podría ser un buen candidato para la demostración directa del papel de este receptor en la patogénesis de la disfunción miocárdica, incluso en los seres humanos. Nosotros creemos que el enfoque *in vivo* es necesario en este momento y puede llevar al desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía completa,
especialidades en que se clasifica y *full text*.

2 - Más Riesgos, Menos Tratamiento: la Paradoja de los Pacientes Ancianos con Síndromes Coronarios Agudos



Cosimo Angelo Greco, Columnista Experto de SIIC

Función que desempeña: Director of Echo-Lab. U.O. Cardiologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce, Italia

Otro trabajo de su autoría: Greco CA, Bobbio M. Piu'rischi meno trattamenti: Il paradosso degli anziani con sindromi coronariche acute. Italian Heart Journal Supplement 3(2):133-144, 2002.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05426003a.htm



El artículo amplio escrito por el autor para SIIC En Internet. se edita en: www.siicsalud.com/des/des043/05426003.htm

Abstract

Although elderly patients are a high risk population, paradoxically, in the clinical setting, they receive thrombolytic therapy and interventional procedures less frequently than younger patients. In this overview we analyse the reasons of this paradox and we suggest some guidelines of management. The bleeding risk of thrombolytic drugs is the main cause that restricts the reperfusion therapy in the elderly patients. The identification of risk factors for bleeding in each patient can stratify the patients in different risk classes. This may encourage thrombolytic drugs administration to patients with a low risk of bleeding and to patients who can receive treatment within two hours after symptom onset, whereas for all the others the primary coronary angioplasty should be considered. In elderly patients with unstable angina or non ST-elevation myocardial infarction, a careful and early risk stratification should guide the indication to interventional procedures. The invasive therapy should be chosen for high risk patients and for patients with no poor general conditions so that it can really improve the quality of life.

Los individuos añosos representan el 60% del total de los pacientes con enfermedad coronaria y constituyen la mayoría de los que tienen infarto agudo de miocardio (IAM). El riesgo de presentar eventos adversos aumenta con la edad.¹⁻⁷ Sin embargo, es frecuente que los ancianos no reciban los fármacos de mayor utilidad y rara vez son sometidos a procedimientos intervencionistas.⁸⁻¹⁴ Paradójicamente, a pesar de tener un riesgo más elevado de presentar eventos, la frecuencia con la que los ancianos reciben atención médica adecuada es menor que la que se observa en individuos más jóvenes debido a un abordaje menos agresivo de los médicos tratantes. En este artículo queremos analizar los motivos de este comportamiento y sugerir un método apropiado de manejo clínico.

Mayor riesgo

La mayoría de los pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) son ancianos y presentan alto riesgo de sufrir eventos coronarios.¹⁻⁷ Con frecuencia consultan tardíamente al hospital, presentan IAM complicados y de gran extensión, enfermedad coronaria (EC) avanzada y comorbilidades que aumentan aun más la tasa de episodios. Los datos acerca de pacientes mayores de 65 años con IAM provenientes de Medicare muestran elevada incidencia de comorbilidad. La insuficiencia cardíaca es más frecuente a medida que aumenta la edad (29% entre los 65 y los 74 años, 48% para los individuos mayores de 85 años). Las enfermedades respiratorias están presentes en el 10% de la población; la diabetes no complicada en el 14% de los casos observados.¹ De todos modos, la edad se mantiene como un factor de riesgo de

Resumen

Aunque los pacientes ancianos constituyen una población de alto riesgo, en la práctica diaria, paradójicamente, reciben terapia trombolítica y procedimientos intervencionistas con menor frecuencia que los pacientes más jóvenes. En este artículo analizamos los motivos de esta paradoja y sugerimos algunas pautas para el manejo clínico. El riesgo de sangrado con las drogas trombolíticas es el motivo principal por el cual se restringe en el anciano el tratamiento de reperusión. La búsqueda de factores de riesgo para sangrado en cada individuo permite estratificar los pacientes en diferentes grupos o clases de riesgo. Esto puede ser de utilidad para indicar drogas trombolíticas a sujetos con riesgo de sangrado bajo y a aquellos que pueden tratarse dentro de las dos horas de iniciados los síntomas. En todos los demás debería considerarse la posibilidad de realizar una angioplastia coronaria primaria. En los pacientes añosos con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del ST, una estratificación del riesgo cautelosa y temprana guiará la indicación de procedimientos intervencionistas. Debe incentivarse su uso en pacientes de alto riesgo y buen estado general para que la terapia invasiva logre mejorar verdaderamente la calidad de vida de estos individuos.

mortalidad fuerte e independiente. Los pacientes mayores de 70 años presentan una mortalidad a corto plazo 3 a 5 veces mayor que los individuos más jóvenes.³ En el estudio *Grupo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocárdico 3* (GISSI-3) la mortalidad a las 6 semanas fue de 6.4% para pacientes menores de 70 años y de 14% para los mayores de 70 años.⁵ La importancia de la edad en la evaluación del riesgo está confirmada por el estudio *GISSI-Prevenzione*, que demostró un aumento progresivo en la mortalidad a 4 años: de 2% en menores de 45 años a 27.2% en mayores de 75 años.⁷

Menos tratamiento

Infarto de miocardio con elevación persistente del ST (IMEST)

El objetivo primario del tratamiento de la oclusión coronaria aguda es la reperusión epicárdica y miocárdica temprana, completa y sostenida.

Uso de la terapia trombolítica

La terapia fibrinolítica constituye la herramienta principal para lograr la reperusión.

El número de pacientes ancianos incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados de terapia fibrinolítica es bajo, a pesar de que los pacientes mayores de 75 años constituyen alrededor del 30% de los que presentan IAM.⁸⁻¹⁰ Aunque existen pruebas de que la edad en sí misma no es una contraindicación para la trombólisis, son muchos los pacientes que no acceden a dicho tratamiento.¹⁰⁻²⁶ Barakat y col. informaron menor utilización de la terapia trombolítica en pacientes mayores de 69 años, incluso luego de corregir los datos por edad, diabetes, IAM previo, IAM tipo Q, e insuficiencia ventricular izquierda, a los fines de confirmar que el tratamiento era verdaderamente menos agresivo en ancianos que en individuos más jóvenes.¹¹

Participaron en la investigación: Francesco Magliari, U.O. Cardiologia/UTIC; Antonio Montinaro, U.O. Cardiologia Interventistica ed Emodinamica, Ospedale Vito Fazzi, Lecce, Italia.

Un estudio realizado en una población de Medicare de individuos mayores de 65 años con IAM mostró que sólo el 35% de los pacientes sin contraindicación alguna para el tratamiento trombolítico lo recibía. Incluso dentro del subgrupo de pacientes considerados como candidatos ideales (aquellos que ingresaban al hospital dentro de las 6 horas del inicio de los síntomas, no presentaban contraindicaciones absolutas o relativas para el tratamiento fibrinolítico y no ingresaban en *shock* cardiogénico) también fue muy baja la proporción de pacientes tratados: sólo el 56.3% de ellos pudo beneficiarse con el tratamiento de reperfusión.²⁷

Las razones por las cuales se restringe el acceso al tratamiento de los ancianos con IAM son múltiples. Una de las principales es el temor del médico tratante a la hemorragia intracraneal (HIC), cuyo riesgo es directamente proporcional a la edad.^{16,17,28-30} El tratamiento combinado con bloqueantes plaquetarios GP IIb/IIIa y fibrinolíticos en dosis reducidas a la mitad no demostró ventajas reales en comparación con el tratamiento fibrinolítico solo.^{31,32} En el estudio *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries-V* (GUSTO-V),³¹ los pacientes mayores de 75 años que recibieron tratamiento combinado presentaron una incidencia mayor de HIC en comparación con los que recibieron monoterapia (1.1% vs. 2.1%, *odds ratio* [OR] 1.9). Brass y col.³⁰ lograron identificar algunos factores predictores independientes de riesgo de hemorragia cerebral: 75 años o más, sexo femenino, raza negra, accidente cerebrovascular (ACV) previo, presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg, administración de activador tisular del plasminógeno (tPA) (vs. otro agente trombolítico), la anticoagulación excesiva (RIN mayor o igual a 4) y peso corporal promedio ≤ 65 kg en la mujer y ≤ 80 kg en el hombre. Con un solo factor de riesgo la tasa de HIC observada fue de 0.69%; con 5 o más factores ascendió a 4.11%. La posibilidad de identificar a los pacientes ancianos con elevado riesgo de HIC puede ayudar a los médicos a optar por tratamientos de reperfusión distintos de la fibrinólisis, como la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria, asociada a menor incidencia de HIC.³³⁻³⁵ Algunos informes avalan los beneficios del tratamiento fibrinolítico en ancianos,³⁶⁻³⁸ mientras que otros no demuestran tales beneficios ni efectos deletéreos. Debido a las limitaciones que presentan los ensayos clínicos aleatorizados (escasez de datos disponibles) y los estudios observacionales (propensos a sesgos de selección no mensurables) cualquier opinión definitiva en cuanto al abordaje en los ancianos es discutible.

Utilización de procedimientos invasivos: intervención coronaria percutánea primaria

La ICP se utiliza actualmente y cada vez con mayor asiduidad como una alternativa a la fibrinólisis. Este enfoque está avalado por creciente información que indica que la ICP es la mejor opción terapéutica cuando la realiza un operador experimentado (más de 75 casos por año), en un centro con un gran número de pacientes (más de 200 casos por año) y con lapsos de tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta la insuflación del balón menores de 90 minutos.^{23,33,41} Un metaanálisis reciente que reúne datos provenientes de 23 ensayos clínicos demostró disminución a los 30 días en la mortalidad, el infarto recurrente y el ACV de 2, 4 y 1 de cada 100 pacientes tratados, respectivamente.⁴¹ Esto es especialmente cierto para los pacientes mayores de 70 años, para quienes concurren tardíamente al hospital (más de 4 horas desde el inicio de los síntomas) y para aquellos con alto riesgo de muerte (por ejemplo, IAM previo o diabetes).⁴² Sin embargo, la mayoría de los pacientes con IAM ingresan a hospitales de baja complejidad que carecen de unidades de cateterismo o de las instalaciones necesarias para realizar angioplastia. En este contexto la decisión clínica reside en iniciar la trombólisis temprana o trasladar al paciente a un centro especializado para ICP, con la demora que ello implica. Varios ensayos clínicos recientes compararon estas dos estrategias. Dalby y col. realizaron un metaanálisis de los estudios disponibles relacionados con el traslado de los

pacientes.⁴³ Observaron una disminución altamente significativa del infarto recurrente no fatal (1.5% *versus* 5.1%) y del ACV (0.6% *versus* 1.9%) y una tendencia hacia menor mortalidad (7.8% *versus* 10%; $p = 0.086$) que favorece el traslado del paciente aun con demoras de 1 a 3 horas. El tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento es de gran importancia para los pacientes que reciben trombólisis, es menos relevante para obtener reperfusión epicárdica óptima con ICP.⁴⁴⁻⁴⁷ Debido a que el trombo se hace más resistente con el transcurso del tiempo, la eficacia del tratamiento trombolítico comienza a caer desde el comienzo de los síntomas. La ICP puede garantizar una elevada tasa de reperfusión, incluso horas después de la oclusión coronaria. Un análisis combinado de todos los estudios aleatorizados que comparan trombólisis y angioplastia primaria, realizado por Zijlstra y col., demostró que la mortalidad aumenta en forma lineal a medida que se demora el tratamiento trombolítico, mientras que es relativamente estable en los pacientes tratados con ICP.⁴⁵

La superioridad ya descrita de la ICP sobre la fibrinólisis parece no ser evidente en un pequeño subgrupo de pacientes que recibe tratamiento en las primeras 2 horas de iniciados los síntomas.^{48,49} Este hallazgo proviene del estudio *Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction* (CAPTIM), en el cual el tiempo promedio transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el inicio del tratamiento fibrinolítico prehospitalario fue de 130 minutos, mientras que el grupo sometido a ICP primaria demoró 60 minutos más. No hubo diferencias en el análisis a 30 días del índice primario compuesto de mortalidad, infarto recurrente no fatal y ACV no fatal (8.2% por fibrinólisis *versus* 6.2% por ICP primaria, $p = 0.29$), como tampoco en la mortalidad analizada como variable aislada (3.8% *versus* 4.8%; $p = 0.61$).

Habitualmente sólo una minoría de pacientes acude al facultativo en ese período. Este comportamiento se aplica especialmente a los ancianos. Los pacientes que consultan tardíamente (más de 3 horas desde el inicio de los síntomas) tienden a ser mayores en edad, presentan más comorbilidades y alto riesgo de HIC. El riesgo de muerte, reinfarto y ACV luego de la trombólisis está triplicado en los pacientes mayores de 75 años respecto de aquellos sometidos a ICP.⁵⁰ Por lo tanto, estos pacientes deberían tratarse con ICP aun cuando se requiera su traslado a otro centro y esto demore de 1 a 3 horas.^{43,51} El retraso en la realización de la ICP podría obviarse si se considera la mayor tasa de reperfusión, la menor frecuencia de HIC y los mejores resultados.⁴⁵ La extensión del infarto se ve afectada significativamente por la duración de la oclusión coronaria. Es de esperar entonces que sea menor la extensión de miocardio rescatable y mayor la mortalidad si la reperfusión se realiza tardíamente, incluso cuando se realiza reperfusión mecánica óptima. Una reperfusión que demora se asociará más con la presencia de un trombo intracoronario más antiguo y organizado que una reperfusión realizada tempranamente. Este hecho puede conducir a mayor incidencia de embolias distales con menor flujo TIMI-3 posprocedimiento y escasa perfusión miocárdica.⁵² En los pacientes con reperfusión miocárdica exitosa (flujos TIMI-3 posprocedimiento y *blush* miocárdico grado 2 a 3) se observó un período de isquemia significativamente más breve. De hecho, De Luca y col. informaron recientemente que en los pacientes con IMEST cada minuto de demora en el inicio del tratamiento repercute en la mortalidad al año, tanto con la terapia fibrinolítica como con la angioplastia. El riesgo de muerte al año se incrementa 7.5% por cada 30 minutos de demora.⁵³ Aunque la ICP primaria puede garantizar una tasa más elevada de reperfusión que la trombólisis en los pacientes que consultan tardíamente, no logra evitar la necrosis miocárdica relacionada con la duración de la oclusión, principalmente en pacientes de alto riesgo como los ancianos.⁵⁴⁻⁵⁶ Por lo tanto se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para reducir la duración total de la isquemia, no sólo para el tratamiento trombolítico sino también para la ICP primaria.

Angina inestable/infarto de miocardio sin elevación del ST

Estos pacientes ancianos deben ser hospitalizados, controlados con electrocardiografía y tratados con aspirina, clopidogrel, heparina de bajo peso molecular y drogas antiagregantes. Se debe agregar un inhibidor plaquetario tipo GP IIb/IIIa a los pacientes de alto riesgo y a quienes se someterán a ICP.^{57,58} Los ensayos clínicos aleatorizados realizados durante la primera mitad de los años '90 no lograron demostrar la ventaja de una estrategia invasiva sobre una conservadora debido a que en aquel entonces no existían aún dos importantes progresos: la eficacia demostrada de los inhibidores tipo GP IIb/IIIa y el uso de *stents* intracoronarios que logran disminuir la tasa de reestenosis.^{59,60} El estudio *Fragmin and Fast Revascularization during InStability In Coronary artery disease II* (FRISC II) demostró por primera vez la superioridad de una estrategia invasiva. El análisis de subgrupos de los datos provenientes de dicho estudio reveló que los pacientes mayores de 65 años presentaban una disminución de mayor magnitud en los criterios de valoración primarios (OR: 0.63 vs. 0.93). Lo mismo se observó en individuos de sexo masculino, pacientes con angina de mayor duración y de reposo, y en aquellos con nivel disminuido del segmento ST.^{61,62} Es indispensable estratificar el riesgo tempranamente para identificar a los pacientes con riesgo moderado y alto que requerirán estrategia invasiva temprana.^{58,63-66} La importancia de lo antedicho radica en que en estos pacientes quedó demostrada la superioridad de la estrategia invasiva. El estudio TACTIS-TIMI 18⁶⁵ refuerza este hallazgo; de hecho, el criterio de valoración primario fue más frecuente en los sujetos mayores de 65 años, pero la reducción del riesgo relativo fue mayor en los pacientes más añosos (21.2% vs. 16.3%), en los que presentaban desviaciones del segmento ST y troponina T > 0.01 ng/ml. La estratificación de los pacientes según el puntaje de riesgo TIMI mostró una ventaja significativa a favor de la implementación de una estrategia invasiva en los pacientes de riesgo intermedio y alto y en los sujetos con niveles elevados de troponina T. En los pacientes de bajo riesgo y en aquellos con valores no elevados de troponina ambas estrategias dieron resultados similares.^{63,65} Los investigadores del *Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling-off* (ISAR-COOL), un estudio reciente, concluyeron que la intervención inmediata (dentro de las 6 horas) asociada con tratamiento antiplaquetario intensivo sería preferible a diferir la intervención con el fin de realizar un prolongado tratamiento antitrombótico previo.⁶⁶ Por lo tanto, en pacientes con síndromes coronarios inestables la duración del tratamiento antitrombótico previo debe reducirse al tiempo mínimo requerido para planificar la realización del cateterismo. Por lo tanto, los riesgos y beneficios potenciales de la intervención en los ancianos con angina inestable/IMSET pueden ser mayores.

Conclusiones

La paradoja de una conducta menos agresiva en los pacientes añosos de alto riesgo es de frecuente observación. Son menores los recursos diagnósticos y terapéuticos que se destinan a estos pacientes a pesar de los beneficios que producen en cuanto a la mejoría en las tasas de supervivencia y a la mejoría sintomática. La mejor atención para un paciente anciano con IAM consiste en la hospitalización en una unidad coronaria de cuidados intensivos y en el uso más amplio de drogas de utilidad ya demostrada (aspirina, clopidogrel, betabloqueantes, heparina, inhibidores de la GP IIb/IIIa). El tratamiento trombolítico, cuando no se encuentra contraindicado, debe ser tenido en cuenta en los subgrupos de pacientes con riesgo más bajo de hemorragia y en aquellos que llegan al hospital dentro de las dos horas del comienzo de los síntomas, porque permite disminuir la mortalidad con una relación riesgo-beneficio favorable. La ICP primaria debería realizarse en los pacientes mayores de 75 años con IAM extenso, clases de Killip avanzadas o *shock* cardiogénico y debiera considerarse en todos los pacientes que arriban al hospital pasadas las tres horas del inicio de los síntomas y en

aquellos que tienen contraindicada la trombólisis o que presentan alto riesgo de hemorragia. En los pacientes con angina inestable/IMSET, la estratificación temprana del riesgo sirve de guía para elegir la mejor estrategia, promoviendo un abordaje invasivo en los pacientes de riesgo moderado y alto. La toma de decisiones basada en los riesgos no debe conducirnos a separar la edad del estado clínico del individuo, tanto sea para negarle el acceso a una estrategia agresiva como para querer implementarla a toda costa. El enfoque que se recomienda es evaluar cada caso por separado, porque dos pacientes añosos son muy diferentes entre sí, mucho más de lo que pueden serlo dos pacientes de 40 años cuyas historias podrían ser la misma.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006

Bibliografía

1. Udvarhelyi IS, Gatsonis C, Epstein AM, et al. Acute myocardial infarction in the Medicare population. Process of care and clinical outcomes. *JAMA* 1992;268:2530-2536.
2. Imazio M, Bobbio M, Bergerone S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of juvenile myocardial infarction in Italy: the GISSI experience. *G Ital Cardiol* 1998; 28:505-512.
3. Maggioni AP, Maseri A, Fresco C, et al. On behalf of the Investigators of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2): Age-related increase in mortality among patients with first myocardial infarctions treated with thrombolysis. *N Engl J Med* 1993;329:1442-1448.
4. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. For the GUSTO-1 investigators. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: results from an international trial of 41,021 patients. *Circulation* 1995;91:165-168.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico: GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:1115-1122.
6. ISIS-4 collaborative group: A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-85.
7. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al. on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001;22:2085-2103.
8. McLaughlin TJ, Soumerai SB, Willison DJ, et al. Adherence to National guidelines for Drug treatment of suspected acute myocardial infarction. Evidence for undertreatment in women and the elderly. *Arch Intern Med* 1996;156:799-805.
9. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996;347:1203-1207.
10. Krumholz HM, Murillo JE, Chen J, et al. Thrombolytic therapy for eligible elderly patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:1683-1688.
11. Barakat K, Wilkinson P, Deane A, et al. How should age affect management of acute myocardial infarction? A prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:955-959.
12. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS. Effect of propranolol in older myocardial infarction patients. The beta-blocker heart attack trial experience. *Circulation* 1983; 67:194-197.
13. Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of β -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997;277:115-121.
14. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, et al. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction: national Cooperative Cardiovascular Project. *JAMA* 1998;280:623-9.
15. European Secondary Prevention Study Group. Translation of clinical trials into practice: a European population-based study of the use of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet* 1996;347:1203-7.
16. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.



Más información en www.siicsalud.com
dirección de correspondencia, bibliografía completa,
especialidades en que se clasifica y *full text*.

Resúmenes

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.

Las versiones completas de Resúmenes pueden consultarse libremente, hasta el 28 de febrero de 2007, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.


a - Participación de una variante genética del adrenergico alfa2b en episodios coronarios agudos y muerte súbita cardíaca

Amir Snapir, Columnista Experto de SIIC

Institución: University of Turku, Turku, Finlandia

Se ha sugerido que el vasoespasmo podría tener participación en el infarto agudo de miocardio (IAM). Existen tres subtipos de adrenergicos alfa2 en los seres humanos, conocidos como alfa2A-AR, alfa2B-AR y alfa2C-AR. Los alfa2-AR median la vasoconstricción coronaria en los seres humanos, y algunos estudios en ratones *knockout* (carentes del subtipo alfa2B-AR) sugieren el compromiso de este subtipo en la vasoconstricción. Una variante por delección del gen humano alfa2B-AR se asocia con desensibilización disminuida del receptor *in vitro*.

Previamente demostramos que los hombres portadores de dos alelos supresión del gen alfa2B-AR tienen riesgo incrementado de sufrir IAM. En el presente estudio, buscamos corroborar la asociación entre el genotipo delección/delección y el IAM, y estudiar si este genotipo también confiere un riesgo aumentado de muerte súbita de origen cardíaco (MSC). Estudiamos una serie de 700 muertes súbitas, ocurridas fuera del ámbito hospitalario, en hombres de raza blanca de mediana edad y en quienes se había realizado la autopsia médico-legal; encontramos que los portadores del genotipo delección/delección tenían un riesgo incrementado de MSC (n = 278, OR = 2.0, p = 0.01) e IAM fatal (n = 84, OR = 2.1, p = 0.04) comparados con los otros dos genotipos combinados. El riesgo de MSC e IAM fatal fue mayor para los portadores del genotipo DD que fallecieron antes de los 55 años (OR = 4.5 y 5.0, p < 0.001 para ambos). Concluimos que los hombres de raza blanca de edad mediana portadores del genotipo alfa2B-AR delección/delección, tienen riesgo significativamente incrementado de MSC e IAM, especialmente antes de los 55 años.

 Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/146/110.htm
Extensión aproximada: 6.7 páginas


b - La vía rho/rho-quinasa como nuevo blanco terapéutico en medicina cardiovascular

Masahiro Mohri, Columnista Experto de SIIC

Institución: Kyushu Kosei-Nenkin Hospital, Kitakyushu, Japón

La rho-quinasa es una proteína blanco de una pequeña proteína rho que se liga al GTP y que desempeña un papel fundamental en la regulación de diversas funciones celulares. En el campo de la medicina cardiovascular, distintas investigaciones señalaron una contribución fundamental de la vía rho/rho-quinasa en la llamada «sensibilización al calcio» de las células musculares lisas, lo que provoca la hiperconstricción vascular que se observa en la hipertensión y en el vasoespasmo coronario. Se ha observado que el bloqueo de la actividad de la rho-quinasa suprime la hiperconstricción de arterias coronarias grandes y pequeñas en animales y en pacientes con angina vasoespástica, angina de esfuerzo o angina microvascular. Además, la rho/rho-quinasa desempeña funciones importantes en la iniciación y el progreso de la

aterosclerosis y en vasculopatías hipertensivas a través de mecanismos múltiples. Las preparaciones intravenosas y orales del inhibidor de la rho-quinasa fasudil han estado disponibles para su empleo clínico. Aunque su seguridad a largo plazo debe confirmarse mediante estudios adicionales, la inhibición de la proteína puede ser una nueva estrategia terapéutica para un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares como la angina, el síndrome coronario agudo, la reestenosis posangioplastia y la hipertensión sistémica y pulmonar.

 Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/146/111.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

c - Anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca

Ferruccio De Lorenzo, Columnista Experto de SIIC

Institución: Thrombosis Research Institute, Chelsea and Westminster Hospital, Londres, Reino Unido

La insuficiencia cardíaca representa uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo. Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como el accidente cerebrovascular y los embolismos pulmonares, coronarios y periféricos. Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. El síndrome de insuficiencia cardíaca comprende importantes características fisiopatológicas como el estado procoagulante crónico, la inflamación de bajo grado, la estructura de la pared vascular y anomalías en el funcionamiento. Todos estos cambios predisponen al tromboembolismo. Aún no se estableció el lugar que ocupa la anticoagulación en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, a pesar de los debates y las discusiones prolongadas. De hecho, hasta la fecha se carece de pruebas que sugieran que la anticoagulación oral sea beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como el antecedente de un episodio trombótico. Sin embargo, se dispone de nuevos datos acerca de enfoques alternativos a la anticoagulación oral, como los que incluyen los inhibidores directos de la trombina y del factor Xa, heparinas de bajo peso molecular y agentes antiplaquetarios, que abren nuevos caminos para la intervención farmacológica antiplaquetaria en la insuficiencia cardíaca e imponen la necesidad de probar estas hipótesis promisorias en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados. Este trabajo resume los datos publicados acerca de las bases teóricas, resultados actuales y la base biopatológica sobre la prevención y el tratamiento del tromboembolismo en el contexto de la insuficiencia cardíaca.

 Artículo completo: www.siic.info/trabajosdistinguidos/cardiologia/146/112.htm
Extensión aproximada: 8 páginas