

Artículo de Revisión

Las intervenciones terapéuticas que generan más expectativas para la próxima década

Therapeutic interventions that generate more expectations for the next decade

Valentín Fuster¹, Felipe Martínez²

¹Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, USA

²Instituto Médico DAMIC - Fundación Ruscalleda, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

La reperfusión temprana por angioplastia coronaria percutánea (ATPC) para reducir la duración de la isquemia es el mejor enfoque terapéutico para el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM ST), y su uso generalizado ha reducido sustancialmente la mortalidad^{1,2}. Aunque la reperfusión temprana es un requisito para el salvataje del músculo cardíaco, el proceso de restaurar el flujo sanguíneo al área isquémica puede inducir "daño por reperfusión" adicional a la isquemia miocárdica, reduciendo así los efectos beneficiosos de la reperfusión. El tamaño final del infarto es, por lo tanto, el resultado del daño isquémico y la reperfusión, conocido como lesión de isquemia-reperfusión miocárdica. Los pacientes que sobreviven a un IAM ST están en alto riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes, como insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte súbita³. Un determinante importante de la morbilidad y mortalidad después del infarto es la extensión de necrosis⁴. Por lo tanto, nuevas estrategias, especialmente de bajo costo, para reducir el tamaño del infarto y limitar la lesión de isquemia-reperfusión son urgentemente necesarias. Uno de los mecanismos involucrados en la lesión de isquemia-reperfusión es la apertura del poro de permeabilidad mitocondrial (MPTP) durante las primeras etapas de la reperfusión en respuesta a la sobrecarga de calcio, el estrés oxidativo, la inflamación y la restauración de la fisiología. A continuación se discuten las cuatro estrategias dirigidas a esta fase de la lesión por reperfusión (una de pre acondicionamiento mecánico, y tres de administración farmacológica temprana antes de la ATPC)⁵⁻⁶. En 1986, Reimer y sus colegas demostraron en perros que el miocardio puede estar condicionado por breves episodios de isquemia, lo que resulta en una reducción significativa del tamaño del infarto⁷. Después de algunos pequeños estudios en humanos con

resultados equívocos, Bøtker et al estudiaron 300 pacientes con IAM ST; los pacientes fueron asignados al azar para recibir pre acondicionamiento remoto, inducido por cuatro ciclos de 5 minutos de insuflación de un manguito de presión arterial colocado en la parte superior del brazo seguidos de deflación por 5 minutos, o ninguna intervención de acondicionamiento; posteriormente se los trasladó a la sala de hemodinámica, donde se realizó la ATPC primaria⁸. Esta novedosa y fácil de realizar intervención aumentó la recuperación miocárdica en un 33% comparado con el grupo sin acondicionamiento. El estudio de seguimiento CONDY realizado por los mismos investigadores confirmó estos provocativos resultados⁹. Se ha sugerido que el brazo sometido a isquemia-reperfusión libera un factor humoral que interfiere con las MPTP¹⁰. Estudios de seguimiento del pre acondicionamiento están en marcha. La ciclosporina, un bloqueador no específico del MPTP, ha sido probada en un estudio clínico piloto con pacientes con IAM ST que fueron sometidos a ATPC primaria. La administración inmediatamente antes de la ATPC resultó en una reducción del 40% en el tamaño del infarto de miocardio (IM) en comparación con el placebo¹¹. Los prometedores resultados de este pequeño ensayo deberán ser confirmados en un estudio multicéntrico de grandes dimensiones denominado CIRCUS, que ha finalizado su reclutamiento y cuyos resultados estarán disponibles a principios del 2015¹². Durante un episodio isquémico, el miocardio metaboliza la glucosa para obtener energía rápidamente. Sin embargo, esto interfiere con el metabolismo de la formación de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en una respuesta inflamatoria adversa, que contribuye a la fase de lesión por reperfusión¹³. Si esta respuesta está mediada por completo a través de la MPTP es incierto. Después de los resultados negativos con la infusión de glucosa insulina-potasio (terapia GIK) en

Autor para correspondencia:

Prof. Dr. Valentín Fuster. One Gustave L. Levy Place, PO Box 1030, New York, NY 100296574, USA. e-mail: valentin.fuster@mssm.edu

Prof. Dr. Felipe Martínez. Av. Colón 2057 (5000) Córdoba, Argentina. e-mail: secretaria@damc.com.ar

22.000 pacientes con IAM ST¹⁴, los investigadores del trial **IMMEDIATE** probaron el efecto de la terapia GIK administrada por los servicios médicos de emergencias durante la transferencia a un hospital de más de 400 pacientes con isquemia¹⁵. En comparación con el placebo, la administración de GIK durante 12 hs no se asoció con una mejoría en la supervivencia a 30 días, pero se asoció con una tasa reducida de manera significativa del resultado compuesto de paro cardíaco y mortalidad hospitalaria. Actualmente se está evaluando el potencial efecto cardioprotector de los bloqueadores β en la disminución de la lesión por reperfusión. En los ensayos con IAM ST antes de la era de la reperfusión, los bloqueantes β demostraron su beneficio clínico a largo plazo, incluyendo una reducción en la mortalidad y la incidencia de arritmias fatales. En el estudio de reperfusión **COMMIT** los bloqueadores β se iniciaron tardíamente (promedio 10 hs) después de IAM ST, y no tuvieron ningún efecto sobre el tamaño del infarto¹⁶. Por el contrario, los datos de modelos animales han demostrado que el bloqueador β 1 selectivo metoprolol reduce notablemente el tamaño del infarto sólo cuando se administra temprano (<6 h) y por vía intravenosa antes de la reperfusión¹⁷. Se investigó esta estrategia en el estudio **METOCARD-CNIC**, que incluyó 270 pacientes con IAM ST anterior, que estaban en clase Killip \leq II y recibieron ATPC primaria¹⁸⁻²⁰. El metoprolol redujo el tamaño del infarto (evaluado por resonancia magnética y enzimas cardíacas), las indicaciones para el implante de cardiodesfibrilador, y el número de reingresos a causa de insuficiencia cardíaca. Estos resultados llevaron al diseño de un gran estudio de más de 4.000 pacientes con IAM ST en nueve países europeos, impulsado para detectar diferencias en el punto final primario compuesto de muerte cardíaca y reingreso hospitalario debido a insuficiencia cardíaca cuyo inicio está previsto para el 2015. El efecto beneficioso de los bloqueadores β en esta primera fase de reperfusión se ha atribuido a la producción de óxido nítrico, tal vez contrarrestando el MPTP²¹. Esta terapia de bajo costo podría tener un efecto socioeconómico importante por la reducción del número de pacientes que requieren intervenciones costosas para tratar la insuficiencia cardíaca después de un IAM, o prevenir la muerte súbita.

Predicción: El tamaño del IAM es el resultado de una lesión de isquemia-reperfusión. La lesión por reperfusión es el próximo reto terapéutico. De esta manera, se podría reducir la lesión de isquemia-reperfusión en pacientes con IAM ST.

ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

En la década de 1980 la cirugía de bypass aorto-coronario era considerada superior a la terapia médica óptima (OMT) en pacientes con enfermedad coronaria estable (ECE) y al menos dos de las siguientes variables clínicas anormales: disfunción ventricular izquierda, enfermedad de tres vasos, o isquemia clínicamente significativa, sobre la base de tres grandes estudios aleatorizados (CASS, VA, y European)²²⁻²⁴. En la década de 1990, se realizaron una serie de estudios para demostrar la no inferioridad de la ATPC sobre la cir-

ugía (CABG). En la década de 2000, se desarrollaron una serie de estudios clínicos seminales que han tenido una gran influencia para nuestra comprensión de la ECE²⁵. Como resultado de estos estudios, han surgido algoritmos de tratamiento que incorporan la complejidad anatómica (Escala de riesgo de Syntax), la detección de la isquemia intravascular medida por la reserva fraccional de flujo (FFR), y aspectos clínicos como la presencia de disfunción ventricular izquierda, la isquemia global y las co-morbilidades (Score de Riesgo Clínico). Aunque la aplicación de estos algoritmos clínicos puede tomar tiempo, los datos de estos ensayos resaltan la increíble complejidad de las estrategias que se requieren para lograr beneficios terapéuticos significativos. Después del estudio **SYNTAX**, diversos ensayos han demostrado el valor del Score de Riesgo SYNTAX para pacientes estables pero con enfermedad coronaria compleja o de múltiples vasos, en especial para la indicación de stents liberadores de fármacos o cirugía de bypass coronario²⁶⁻²⁷. La puntuación SYNTAX se puede utilizar para evaluar la complejidad de la anatomía coronaria desde la perspectiva de las intervenciones potenciales, y los investigadores han demostrado que los pacientes con puntuación muy complejo o moderadamente compleja (SYNTAX >33 o 22-33, respectivamente) tienen mejores resultados cuando se someten a cirugía de bypass coronario en lugar de ATPC²⁷. Como excepción, con una puntuación SYNTAX intermedio de 22-33 en pacientes con enfermedad de tronco izquierdo clínicamente significativa podría indicarse ATPC en lugar de CABG. En la actualidad se recomienda en un paciente que es candidato apropiado para ATPC, la medición del FFR a través de cada lesión estenótica. Según los estudios FAME, la ATPC puede ser considerada en lugar de la OMT si la diferencia de presión a través de la estenosis coronaria bajo hiperemia es indicativo de isquemia (FFR \leq 0.8)²⁸. Los investigadores del estudio **FREEDOM** estudiaron 1.900 pacientes con enfermedad de múltiples vasos y diabetes mellitus. En estos pacientes, la cirugía de bypass coronario fue superior a la ATPC, independientemente de la complejidad anatómica o la puntuación SYNTAX²⁹. Las mortalidad y las tasas de infarto de miocardio y revascularización repetida se redujeron con CABG, pero la tasa de accidente cerebrovascular precoz (<3 días después de la cirugía) se incrementó. Además, la CABG fue más rentable que la ATPC en el largo plazo³⁰.

Para pacientes de bajo riesgo estables con ECE no complicada, una estrategia de tratamiento basado en OMT, en lugar de un enfoque de revascularización podría ser una buena alternativa. En el estudio **COURAGE**, los investigadores compararon una estrategia de ATPC más OMT vs solo OMT; no existieron diferencias significativas en el punto final primario (mortalidad por cualquier causa e IAM no mortal) entre los dos grupos durante el seguimiento (mediana de 4,6 años)³¹. Junto con los resultados de otros estudios similares, como BARI 2D en pacientes con diabetes, estos datos apoyan el uso de la OMT como una alternativa viable a la revascularización³². Sin embargo, en los es-

tudios **FREEDOM**, **COURAGE** y **BARI 2D** sólo ~ 20% de los pacientes con cardiopatía isquémica y diabetes logra los objetivos de tratamiento para la presión arterial, los niveles de lípidos, y el control glucémico^{29,31-33}.

Predicción: En los pacientes con ECE, pero compleja, cuanto mayor es la complejidad de la enfermedad mejores son los resultados con CABG en comparación con la revascularización por ATPC. A medida que la complejidad de ECE disminuye, la ATPC guiada por FFR se convierte en una estrategia razonable. Sin embargo, la FFR sólo se puede utilizar para cuantificar la isquemia a través de lesiones estenóticas epicárdicas. La evaluación no invasiva de la reserva de flujo coronario mediante las tecnologías de TC, la RM y PET será cada vez más utilizada para cuantificar tanto la isquemia epicárdica como la microvascular³⁴⁻³⁵. Para ECE no complicada el OMT inicial será una estrategia frecuente, sobre todo en personas de edad avanzada no sintomáticas. Sin embargo, en todos los pacientes sometidos a revascularización, OMT será de la mayor importancia.

POLIPILDORA PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

La mala adherencia a la medicación y un estilo de vida saludable es un importante problema clínico: <50% de los pacientes con enfermedades crónicas, como la hipertensión, la diabetes, o ECE se adhiere al tratamiento prescrito^{33,36-38}. La no adherencia se cree que representan US\$ 290 mil millones en gastos anuales de atención de salud en USA³⁹. Varios factores pueden influir en la adherencia del paciente a la medicación, como la carga económica, la complejidad del tratamiento, y el número de pastillas que un paciente debe tomar cada día. Tres estrategias diferentes para la combinación de fármacos a dosis fijas o "polipíldora" se han sugerido. En su propuesta inicial, Wald y Law afirmaron que una polipíldora incluyendo seis componentes activos administrados en cada individuo de edad >55 años reduciría la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) por > 80%⁴⁰. Será difícil que este enfoque "tipo vacunación" pueda probarse adecuadamente. Posteriormente, otras estrategias han sido sugeridas para la "prevención primaria" en individuos sin enfermedad cardiovascular previa, que se encuentran en alto riesgo, y varios estudios piloto sobre esta temática han comenzado^{36,41}. Sin embargo, es poco probable que este enfoque tenga éxito en una población heterogénea. Una tercera estrategia es el uso de una polipíldora para prevención secundaria, con el objeto de aumentar la adherencia en una población con enfermedades cardiovasculares que están obligados a tomar cada componente de la polipíldora. Inclusive, antes de completar un estudio internacional, aleatorizado, controlado, en pacientes después de un infarto de miocardio, la polipíldora TRINOMIA® (Ferrer Internacional, España), que contiene aspirina, una estatina y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, fue el primer producto en ser aprobado en siete países, sobre la base de que se prevé que esta estrategia producirá mejoras sustanciales para la salud y los costos⁴²⁻⁴⁴. Aunque su real costo-efectividad debe ser examinado siste-

máticamente en ensayos clínicos, también se deberán valorar los resultados sobre eventos duros, la calidad de vida y los aspectos económicos de estas terapias.

Recientemente se publicaron los resultados del estudio **FOCUS** (Fixed Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention). FOCUS se llevó a cabo en cinco países (España, Italia, Argentina, Brasil y Paraguay) con el objetivo de estudiar los factores que impiden una correcta adherencia al tratamiento cardiovascular en una cohorte de pacientes post IAM, así como investigar el efecto de la polipíldora en la adherencia y control de los factores de riesgo. En Sudamérica el estudio fue coordinado por Instituto DAMIC y contó con la colaboración de Fundación Rusculleda y la Federación Argentina de Cardiología. FOCUS fase 1 incluyó 2118 pacientes con el objetivo de elucidar los factores que interfieren con una correcta adherencia al tratamiento cardiovascular en prevención secundaria tras un IAM. Adicionalmente, 695 pacientes de fase 1 fueron aleatorizados en un ensayo clínico (fase 2) con el fin de probar el efecto de una polipíldora (compuesta por aspirina 100mgs, simvastatina 40mgs y ramipril 2.5, 5 ó 10 mgs) comparado con los tres fármacos por separado en adherencia, presión arterial y LDL-colesterol, además de seguridad y tolerabilidad en un periodo de 9 meses. Para ello, el punto final primario se definió como adherencia al tratamiento en la visita final medida mediante el cuestionario de Morisky Green, además del conteo de píldoras. En la fase 1, la adherencia al tratamiento cardiovascular por el método de Morisky Green fue de 45.5%. En un análisis de regresión multivariable, el riesgo de no ser adherente se asoció con edades menores de 50 años, depresión, seguir un tratamiento complejo, niveles bajos de apoyo social (especialmente notable en algunos grupos poblacionales de Sudamérica) y menores coberturas de seguro, con resultados consistentes en todos los países. En la fase 2, el grupo asignado a la polipíldora mostró un incremento significativo en los niveles de adherencia tras 9 meses comparado con el grupo asignado a los tres fármacos por separado: 50.8% vs 41% (p=0.019; intention-to-treat population) y 65.7% vs 55.7% (p=0.012; per protocol population) bajo el punto final primario de atender la última visita y ser considerados adherentes mediante la combinación de Morisky Green y conteo de píldoras. Los niveles de adherencia también fueron significativamente mayores en el grupo polipíldora cuando se usó el método de Morisky Green de forma aislada (68% vs. 59%, p=0.049). El estudio no encontró diferencias significativas en los puntos finales secundarios en niveles de presión arterial sistólica (129.6 vs 128.6 mmHg), niveles medios de LDL-colesterol (89.9 vs 91.7 mg/dL), efectos adversos serios (23 pacientes [6.6%] vs. 21 pacientes [6%]) o muerte (1 paciente, 0.2% en cada grupo). En conclusión, en prevención secundaria tras un IAM, comparado con los tres fármacos por separado, la estrategia de tratar con una polipíldora aumenta significativamente la adherencia al tratamiento medida mediante ambos métodos, poniendo de relevancia la utilidad de dicha estrategia, particularmente útil en poblaciones con dificultades para acceder a la medicación, como es el caso de varias regiones en Sudamérica⁴⁵⁻⁴⁶.

Predicción: En los sistemas de atención de salud que se

están volviendo cada vez más complejo y costoso, se hará hincapié en los mecanismos para alentar a los pacientes a seguir las recomendaciones médicas. La polipíldora para la prevención secundaria ya ha llegado y está siendo probada a nivel mundial en países de altos, medios, y bajos ingresos.

INTERVENCIONES VALVULARES

Las terapias basadas en catéter para la enfermedad cardíaca valvular, incluyendo la valvuloplastia con balón de las válvulas pulmonar, mitral y aórtica, han estado en uso clínico durante más de 3 décadas. Ahora, el reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVI) y la válvula pulmonar está alterando dramáticamente el cuidado de adultos con estenosis valvular aórtica degenerativa y de los pacientes jóvenes con enfermedad de la válvula pulmonar, respectivamente. Por otra parte, los avances en la reparación percutánea de la válvula mitral o de su sustitución (TMVR) podrían dar lugar a un procedimiento paliativo exitoso en pacientes con regurgitación mitral sintomática o clínicamente significativa. Actualmente, los enfoques percutáneos para tratar la insuficiencia mitral en pacientes de bajo riesgo, como las personas con valvas flail, parece probable que puedan superar en manos expertas a la reparación de la válvula mitral quirúrgica. El TAVI surgió en forma experimental hace más de 20 años, y el primer procedimiento en un paciente se realizó 10 años atrás⁴⁷⁻⁴⁸. La evolución tecnológica progresiva en los siguientes 5 años ha llevado a la difusión generalizada de TAVI en Europa y los EE.UU, ambos apoyados por su sin precedentes rápida aprobación por las autoridades apropiadas⁴⁹. En los EE.UU, el uso de TAVI se basa en el beneficio indiscutible tanto del balón expandible (SAPIEN®; Edwards Lifesciences Corporation, EE.UU.), como de los autoexpandibles (CoreValve®; Medtronic CV Luxembourg Sarl, Luxemburgo). Estos dispositivos son considerados en pacientes inoperables debido al alto riesgo del reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica⁵⁰⁻⁵¹. Además, los resultados de los dispositivos para TAVI expandibles y autoexpandibles no son inferiores, y en algunos aspectos pueden ser superiores a la sustitución quirúrgica de la válvula aórtica en pacientes con alto riesgo⁵²⁻⁵³. Hasta el momento, los datos son alentadores y predictivos de mayor desarrollo tecnológico y clínico⁵². Los enfoques bajo investigación para TMVR incluyen una serie de tecnologías, pero el MitraClip® de borde a borde (Evalve, EE.UU.), puesto de moda luego de que un método quirúrgico directo, que se basa en la sutura aproximación de las valvas para crear una válvula de orificio doble, ha sido objeto de investigación más intensiva en humanos⁵³⁻⁵⁴. Aunque la experiencia del registro en Europa y los EE.UU⁵⁵⁻⁵⁶, ha sido alentadora, se ha reportado sólo un ensayo aleatorio del dispositivo MitraClip® en pacientes con regurgitación mitral. Los investigadores del estudio pivotal **Everest II**, asignaron al azar 279 pacientes con regurgitación mitral crónica clínicamente significativa (secundaria a mala coaptación de los mamelones medios de la valvas anterior y posterior) a TMVR con el MitraClip® o reparación quirúrgica abierta. A los 12 meses, el punto final

compuesto (ausencia de muerte, de cirugía para disfunción de la válvula mitral, y regurgitación mitral grado 3 ó 4) se alcanzó en el 55% de los pacientes del grupo MitraClip® (impulsada por una necesidad de cirugía en el 20% de los casos), en comparación con el 73% del grupo quirúrgico⁵⁷. A los 4 años, la mortalidad por cualquier causa fue similar en ambos grupos, pero la regurgitación mitral de grado 3 ó 4 residual se produjo en el 21% del grupo MitraClip® comparado con el 9% del grupo quirúrgico⁵⁸. Estudios no aleatorios adicionales y registros de pacientes de muy alto riesgo con regurgitación mitral degenerativa o funcionalmente severa son alentadores, y apoyan aún más la investigación tecnológica y clínica⁵⁹. El dispositivo MitraClip® fue aprobado en Europa en 2008, y en los EE.UU en 2013, pero sólo para los pacientes con regurgitación mitral degenerativa que están en un riesgo quirúrgico prohibitivamente alto y cumplan criterios de elegibilidad anatómica⁵⁹.

Predicción: Tres preocupaciones principales sobre TAVI deben ser abordadas. En primer lugar, la tasa de ictus e infarto cerebral silente asociado a TAVI debe reducirse mediante el desarrollo de dispositivos de protección embólica para ser probados en ensayos clínicos⁶⁰. En segundo lugar, la regurgitación paravalvular aórtica (grado ≥ 2), que se asocia con una mayor mortalidad en el contexto de las múltiples comorbilidades, que debe reducirse mediante el desarrollo de una nueva generación de válvulas más seguras, y al mismo tiempo, mejorar nuestra comprensión y acercamiento a las comorbilidades⁶¹⁻⁶². En tercer lugar, deben realizarse ensayos clínicos controlados para determinar si las indicaciones para TAVI pueden ampliarse, por ejemplo, para incluir pacientes con estenosis aórtica en riesgo intermedio (la cohorte **PARTNE II A** y el ensayo **SURTAVI**), para aquellos con bioprótesis aórticas degradadas y en pacientes con regurgitación aórtica^{54, 63-65}. Por el contrario, los avances en TMVR podrían conducir a procedimientos paliativos exitosos en pacientes seleccionados con regurgitación mitral sintomática clínicamente significativas. Los ensayos **COAPT** y **RESHAPE-HF** se han dirigido a evaluar MitraClip® en pacientes sintomáticos de muy alto riesgo quirúrgico y que tienen regurgitación mitral funcional con función ventricular izquierda reducida⁶⁴⁻⁶⁵.

MECANISMOS Y TRATAMIENTO DE LA FIBRILACION AURICULAR

El riesgo global, la incidencia y la prevalencia de fibrilación auricular así como la mortalidad asociada han aumentado progresivamente entre 1990 y 2010⁶⁶⁻⁶⁷, con importantes implicancias para la salud pública⁶⁸. Tradicionalmente, los desarrollos en el campo de la FA han implicado nuevos enfoques farmacológicos para controlar la arritmia, y nuevos fármacos anticoagulantes orales para prevenir la apoplejía. El problema con estas estrategias pragmáticas es que los fármacos antiarrítmicos no apuntan a mecanismos fundamentales, no son bien tolerados, y tener distintos efectos adversos, algunos potencialmente letales. Al igual que con los anticoagulantes orales convencionales, los nuevos an-

ticoagulantes orales (apixaban, dabigatrán, edoxabán y rivaroxaban) se utilizan sobre la base de las puntuaciones de los factores de riesgo estratificados, como CHADS2-VASC, sin una clara comprensión de los mecanismos subyacentes de la trombosis⁶⁹. Las guías 2014 de AHA / ACC / HRS y las directrices ESC 2013 enfatizan estos enfoques duales, aunque empiezan a mostrar una tendencia, una preferencia por los primeros procedimientos de ablación de la FA y la consideración del cierre percutáneo del apéndice auricular izquierdo para la prevención del ictus⁶⁹⁻⁷⁰. Sin embargo, un reto inminente es mejorar nuestra comprensión de los mecanismos que conducen a la FA y la apoplejía, mecanismos que implicarían una perspectiva genética, molecular, estructural y dinámica que podría permitir la predicción temprana y el manejo de la FA. La naturaleza familiar o hereditaria de la FA ahora se ha establecido. Una historia familiar de FA puede duplicar el riesgo de fibrilación auricular en los hijos, y esta asociación es uno de los grandes triunfos de los grandes estudios de asociación genómica⁷¹⁻⁷². Nueve regiones de susceptibilidad se han identificado en ocho cromosomas que implican a los genes que codifican factores de transcripción involucrados en canales iónicos cardíacos y otras moléculas de señalización en la patogénesis de la FA. Por ejemplo, varios polimorfismos de nucleótidos únicos en el locus del cromosoma 4q25 confieren riesgo de FA, independientemente uno de otro, y en combinación aumentan el riesgo de la FA de manera aditiva⁷¹⁻⁷². Es necesario identificar otras variantes causales genéticas y moleculares en trabajos futuros. La obesidad, la miocarditis y la fibrosis han surgido como etiologías importantes de FA. La obesidad sistémica ha sido reconocida como un factor de riesgo para FA, pero el mecanismo subyacente es incierto. Las observaciones indican que un importante mecanismo de la FA asociada a la obesidad es la estrecha relación entre el volumen del tejido adiposo epicárdico periauricular (que se puede medir mediante TC multidetectores) y la inflamación, indicada por la presencia de infiltrados inflamatorios en la pared auricular y niveles de marcadores inflamatorios aumentados como la proteína C-reactiva y las interleuquinas⁷³. La asociación de tejido adiposo epicárdico con FA parece ser independiente de la presencia de hipertensión, diabetes, o agrandamiento de la aurícula izquierda. La reducción de peso ha resultado en una disminución sustancial del riesgo de FA⁷⁴. La fibrosis miocárdica atrial, tal vez como resultado de insultos inflamatorios previos, ha sido descrita en un número de pacientes con FA, incluyendo las FA solitarias⁷⁵. Estos datos se confirman por los hallazgos intraoperatorios y de autopsias, por estudios de cartografía electroanatómica y RMI con realce tardío⁷³. Diversos hallazgos sugieren que algunos tipos de miocardiopatía atrial podrían ser el resultado de etiologías similares a los que llevan a miocardiopatías dilatadas ventriculares. Algunas de las características morfológicas y funcionales de la aurícula izquierda y la orejuela auricular izquierda están evolucionando como predictores importantes de FA recurrente e infarto cerebral. La función contráctil auricular izquierda medida mediante ecocardiografía

transtorácica 2D es un predictor independiente y uno de los más importantes de FA recurrente, inclusive superando al volumen auricular⁷⁶. Independientemente de la FA, la fracción de vaciamiento auricular izquierda evaluada mediante ecocardiografía transtorácica 3D, está fuertemente asociada con la detección subclínica de infartos cerebrales detectada por RMI⁷⁷. Además, los pacientes con FA paroxística o persistente tienen una mayor prevalencia de infartos cerebrales subclínicos y peor rendimiento cognitivo que los individuos en ritmo sinusal normal⁷⁸. Los pacientes con un apéndice auricular izquierdo muy irregular, en forma de "coliflor" usando TC con contraste o MRI, son mucho más propensos a tener un evento embólico, incluso después de controlar por las comorbilidades y la puntuación CHADS2, que los que tienen una morfología en "ala de pollo"⁷⁹. Por último, un gran orificio de la orejuela auricular izquierda (medido con contraste CT) se asocia con una velocidad de flujo sanguíneo lento en la orejuela izquierda (evaluada mediante ecocardiografía transesofágica), y un aumento de la predisposición al infarto cerebral⁸⁰.

Predicción: Enfoques farmacológicos clásicos en FA para controlar el ritmo cardíaco o la frecuencia y el estado de la coagulación están bajo una lenta transición hacia enfoques mecánicos, tales como procedimientos de ablación temprana y cierre de la orejuela auricular izquierda percutánea. Un reto en investigación inminente es mejorar nuestra comprensión de los mecanismos que conducen a la FA y el accidente cerebrovascular, un proceso que implicará nuevas tecnologías "ómicas" y de imagen para determinar los aspectos genéticos, moleculares, estructurales y dinámicos de la enfermedad. La inversión en este tipo de investigación dará lugar a una mejora de la predicción y la gestión de la FA.

EN INSUFICIENCIA CARDIACA

En los últimos años se han investigado varios nuevos compuestos para intentar prevenir el avance o mejorar el pronóstico en insuficiencia cardíaca. La mayoría son intervenciones directas o indirectas en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, u otras muy específicas a nivel del metabolismo de los miocitos⁸¹⁻⁸². Entre ellas los ahora correctamente denominados antagonistas del receptor mineralocorticoideo (MRA), fueron los más consolidados de la década pasada, y aún mantienen un perfil de optimismo para el futuro inmediato⁸³⁻⁸⁴. Más recientemente serelasina y ularitide aparecen como drogas con mecanismos interesantes y primeros resultados que alientan la esperanza de ser nuevas armas para tratar a una de las causas de mayor hospitalización y mortalidad después de los 65 años⁸⁵⁻⁸⁶. Pero talvez el resultado más optimista fue el publicado por los investigadores del estudio **PARADIGM**^{81,86}. El mismo demostró una clara superioridad de LCZ696 (inhibidor de la angiotensina y de la neprilisina) sobre el enalapril en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y baja fracción de eyección. La muy significativa diferencia del inhibidor dual fue consistente no sólo en todo tipo de mortalidad y hospitalización por insu-

ficiencia cardiaca, sino en la mayoría de los puntos finales secundarios. Sin dudas estos resultados abren un futuro promisorio para esta nueva intervención en los próximos 10 años. Al margen de los recursos farmacológicos, y como está claramente explicado en otra parte de este artículo, sin dudas el mejor enfoque para la insuficiencia cardiaca es su prevención; y particularmente evitar la progression de las dos principales causas, que son la aterosclerosis y la hipertensión arterial.

TERAPIA ANTIHIPERTENSIVA AGRESIVA

La hipertensión es el mayor factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y ataque cerebral a nivel mundial⁸⁷. A pesar de las recomendaciones de las guías, ~ 50% de los pacientes con hipertensión no tienen su condición controlada correctamente⁸⁸. Sin embargo, los enfoques sistemáticos, tal como se utilizan en numerosas comunidades en los EE.UU., están empezando a mostrar sus resultados. El registro Kaiser Permanente Northern California (KPNC) incluye ~ 650.000 pacientes que participaron en un programa multifacético de hipertensión, que incluye un registro completo, el desarrollo y la puesta en marcha de métricas de desempeño, directrices basadas en la evidencia, y asistencias a las visitas médicas para la medición de la presión arterial⁸⁹. El programa se asoció con un aumento significativo en el control de la hipertensión en comparación con las frecuencias de control a nivel nacional. Además, con independencia del tratamiento farmacológico iniciado, tanto en el registro KPNC como en el US National Health and Nutrition Survey 2001-2010, las combinaciones en una píldora única y la combinaciones de múltiples píldoras se asociaron con una mejora significativa en el control de la presión arterial en comparación con la monoterapia⁹⁰.

Las guías basadas en las evidencias de Estados Unidos del 2014 para el manejo de la presión arterial elevada, tanto como las guías de AHA / ACC 2013 para el tratamiento del colesterol se basan estrictamente en los ensayos clínicos y no en datos de observación⁹¹⁻⁹². Las directrices apoyan el tratamiento de pacientes con hipertensión de edad ≥ 60 años con un objetivo de presión arterial de $<150/90$ mmHg, y los de edad <60 años, así como aquellos con diabetes o no diabético, enfermedad renal crónica, sin importar la edad, con un objetivo de $<140/90$ mmHg^{91,93}. Del mismo modo, las directrices del 2013 de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) / ESC para el manejo de la hipertensión arterial tiene un objetivo unificado de $<140/90$ mmHg⁹⁴. En ambos continentes, el tratamiento farmacológico fue recomendado para individuos que presentan una presión arterial sistólica > 130 mmHg, un enfoque aún defendido por un gran número de expertos⁹⁵⁻⁹⁶. Se plantea que los estudios observacionales étnicos específicos de la enfermedad deben ser reconsiderados para una mayor clarificación de las recomendaciones. Un amplio conjunto de información documenta la presencia de una relación directa entre el consumo de sodio, la presión arterial, y los eventos cardiovasculares⁹⁷⁻⁹⁸. Un informe del Instituto de Medicina de los EEUU apoya una ingesta de sodio ideal para la población general de 1.5 a 2.3

g por día⁹⁹. Aunque algunas organizaciones profesionales abogan por una menor ingesta de sodio, como la AHA y la Asociación Médica de Estados Unidos, un consenso en evolución afirma que dicha indicación no es factible¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Sólo ~ 1% de los adultos en los EEUU tienen un consumo de sodio tan bajo como 1,5 g por día, y $<10\%$ tienen una ingesta <2.3 g por día¹⁰². Sin embargo, sobre la base de un enfoque responsable de la industria alimentaria y el apoyo del Departamentos de Salud, podemos esperar que incluso una pequeña reducción en la ingesta promedio de sodio en la dieta de toda la población se traducirá en una mejora importante de la salud cardiovascular¹⁰³. El Consenso de Acción del Reino Unido sobre la sal y el programa de salud es un buen ejemplo de la labor destinada a este objetivo¹⁰⁴⁻¹⁰⁵. La denervación simpática renal o ablación de los nervios renales se ha convertido en la nueva tendencia en la hipertensión y la cardiología intervencionista. Sobre la base de una serie de estudios longitudinales, la ablación de los nervios renales es sin duda eficaz en un número sustancial de pacientes con hipertensión resistente y mediada por hiperactividad simpática¹⁰⁶. La ESH y la ESC han publicado declaraciones de posición en un esfuerzo para aclarar los criterios de elegibilidad (107-108). Sin embargo, estudios ciegos, con simulación enmascarada, no se habían realizado hasta el estudio **Symplcity HTN-3**¹⁰⁹. Inesperadamente, en este ensayo aleatorio con 535 pacientes con hipertensión resistente no se observó una reducción significativa de la presión arterial sistólica a los 6 meses en pacientes que recibieron ablación del nervio renal en comparación con un grupo de control simulado¹⁰⁹. Entre las preguntas que quedaron planteadas por este ensayo están si la simpatectomía era técnicamente eficaz, si el grupo control simulado se hizo más adherente (consciente o inconscientemente) al régimen farmacológico, y si la selección de los pacientes debe ser refinada en el futuro.

Predicción: La hipertensión es un factor de riesgo predominante para las enfermedades cardiovasculares en nuestra sociedad, por lo que nuestro enfoque de la hipertensión debe ser multifacético, incluyendo los registros completos de datos, intercambio de métricas de desempeño, medición regular de la presión arterial, y la concientización de los beneficios de las combinaciones de pastillas. Aunque los criterios y directrices de elegibilidad continuarán estimulando el debate, un esfuerzo por reducir el consumo de toda la población de sodio en la dieta a través de iniciativas de la industria alimentaria y del gobierno debe ser obligatorio. Tres cuestiones deberían abordarse en los próximos años. ¿Cuál es la presión arterial ideal para las personas con enfermedades específicas o de grupos étnicos en particular? ¿Qué estrategias impulsadas por la comunidad podrían tener éxito? ¿Cuál es el papel de la sal en la hipertensión, y cuán urgente es la necesidad de programas de reducción de la sal? Finalmente, ~ 10% de los pacientes con hipertensión diagnosticada tienen hipertensión resistente; el reto será identificar el subgrupo de pacientes que van a responder a la ablación de los nervios renales.

COLESTEROL Y DIABETES

El papel general de colesterol HDL en la promoción de la salud vascular es ampliamente aceptado, pero los mecanismos moleculares de este efecto y la concentración óptima HDL en la sangre son inciertos¹¹⁰. Los efectos de elevar artificialmente los niveles de HDL con inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, la infusión de miméticos de HDL, la infusión de halopartículas de HDL, o la infusión de partículas de HDL sin lípidos son controvertidos y se encuentran bajo investigación¹¹¹⁻¹¹⁴. Las estatinas siguen siendo el tratamiento de primera línea para reducir el nivel de LDL-colesterol y reducir el riesgo cardiovascular aterosclerótico. Las guías 2013 ACC / AHA sobre colesterol abogan por la terapia de alta intensidad con estatinas en los pacientes de alto riesgo, y la terapia de intensidad moderada para las otras categorías de pacientes; mientras que fuera de los EEUU, las directrices recomiendan alcanzar los niveles objetivo de colesterol LDL en función de riesgo cardiovascular individual del paciente⁹². En cualquier caso, los objetivos terapéuticos no pueden ser alcanzados debido a la falta de adherencia de los pacientes a la medicación prescrita, la intolerancia o efectos adversos, o si el nivel de colesterol LDL se reduce en forma insuficiente.

La proproteína convertasa subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9) se une a los receptores de LDL en la superficie de los hepatocitos, reduciendo así el aclaramiento de LDL-colesterol¹⁰². Tres anticuerpos monoclonales contra PCSK9 (alirocumab, bococizumab, y evolocumab) han demostrado bajar el nivel de colesterol LDL de forma espectacular en estudios en fase II cuando se administra solo o en combinación con una estatina, con buena seguridad y tolerabilidad¹¹⁵. Alirocumab, bococizumab y evolocumab se estudiaron en ensayos clínicos realizados en pacientes con o sin hipercolesterolemia familiar, en los programas Odissey, Spire y Profficio, respectivamente. Los resultados de los tres anticuerpos están en proceso de evaluación en grandes ensayos cardiovasculares con 5 años de seguimiento: alirocumab en el ensayo ODYSSEY (n = 18.000), bococizumab en los ensayos SPIRE-1 y SPIRE-2 (combinados n = 18.300), y evolocumab en el estudio FOURIER (n = 22500)¹¹⁵.

La obesidad y la diabetes están estrechamente relacionados, y su control es un desafío creciente¹¹⁶⁻¹¹⁷. En el estudio FREEDOM se incluyeron a nivel mundial 1.900 pacientes con diabetes y EAC, el IMC promedio fue de 29,7 kg/m², cerca de la definición de obesidad (IMC >30 kg/m²), y otros factores de riesgo asociados con el síndrome metabólico (como la hipertensión y la dislipidemia) también eran frecuentes³³. Después de 1 año de seguimiento, sólo el 8% de los pacientes habían alcanzado un adecuado perfil de factores de riesgo, incluyendo el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Datos similares se observaron en los pacientes con diabetes en los estudios más contemporáneos COURAGE y BARI 2D³³. Dada la alta prevalencia de obesidad y diabetes, así como las dificultades en el control de ellos a partir de cambios en el estilo de vida y el uso de drogas, la posible aplicación de la cirugía bariátrica ha sido

sugerida por algunos médicos. Después de unos limitados, pero prometedores, estudios para abordar esta cuestión, el ensayo aleatorizado STAMPEDE, liderado por la Clínica Cleveland, OH, EE.UU, se llevó a cabo, con la participación de 150 pacientes que eran obesos y tenían diabetes tipo 2 no controlada¹¹⁸. La terapia médica intensiva más cirugía bariátrica resultaron en una reducción del peso y control de la glucemia de un modo significativamente mayor que en los pacientes que sólo recibieron terapia médica. Este beneficio en el grupo de cirugía bariátrica se ha extendido a otros factores de riesgo implicados en el síndrome metabólico (como la presión arterial y el nivel de LDL-colesterol).

Predicción: Las estatinas son la terapia de primera línea para reducir el nivel de colesterol LDL, pero este enfoque no es factible en un número sustancial de pacientes. Es posible que los anticuerpos monoclonales PCSK9, administrados por vía subcutánea cada 2 semanas o cada mes, serán la solución en pacientes que son intolerantes o experimentan efectos adversos cuando se toman las estatinas, y en aquellos que no alcanzan un nivel objetivo de colesterol LDL con estas drogas. Para los pacientes con hipercolesterolemia familiar, estos anticuerpos se convertirán en una panacea. El éxito de las investigaciones en curso de la cirugía bariátrica podría ser útil en la lucha contra la alta prevalencia de la obesidad y la diabetes, llevando a una reducción de eventos clínicos en estos pacientes.

INTERACCION CORAZON CEREBRO

Alrededor del 25% de todos los individuos de ≥ 55 años tienen una historia familiar de demencia, y el riesgo de por vida de la demencia para estas familias es de $\sim 20\%$ ¹¹⁹. Sin embargo, independientemente de que la historia familiar esté presente o no, la enfermedad de los vasos de mediano y pequeño calibre, presumiblemente como resultado de factores de riesgo ambientales o cardiovasculares adquiridos, parece tener un papel importante en muchas de estas familias¹²⁰. La MRI del cerebro indica la presencia de microinfartos en estos individuos, y las pruebas psicológicas revelan una declinación cognitiva¹²¹. La base de datos del Centro de Coordinación Nacional de Alzheimer de Estados Unidos sobre 5715 casos de autopsia con evaluación neuropatológica y cerebrovascular documenta que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen una alta prevalencia de arteriosclerosis de moderada a grave en el Polígono de Willis y en arterias más pequeñas, así como una alta prevalencia de grandes y múltiples microinfartos¹²². Diversos investigadores aplicando la evolución de las tecnologías de imagen no sólo confirman estos hallazgos, sino que también sugieren la participación de los pequeños vasos y la microcirculación¹²³.

Una alta prevalencia de infartos cerebrales silentes observados en MRI, presumiblemente como resultado de microembolias en los pequeños vasos, se ha observado en pacientes con FA, después de TAVR y otros procedimientos cardíacos, y en sujetos con disfunción ventricular izquierda^{77-78, 124-125}. En el más largo y prolongado estudio prospectivo, que in-

cluyó 3381 adultos con edades basales entre los 18 y 30 años de 4 ciudades de USA, y con 25 años de seguimiento, se evaluó la función cognitiva a los 25 años (2010-2011) con la más sofisticada tecnología¹²⁶. La exposición acumulativa de los factores de riesgo cardiovascular se asoció con alteraciones cognitivas¹²⁶. Por el contrario, la evidencia disponible indica que la educación y un estilo de vida saludable son factores importantes para reducir el riesgo de demencia¹²⁷. Sobre la base de información de imágenes neurovasculares, pruebas psicológicas, y neuropatología, existe una fuerte evidencia de una relación entre los factores de riesgo cardiovascular, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular y la demencia. Es importante destacar que la demencia y el envejecimiento parecen compartir muchos factores de riesgo cardiovascular¹²⁸.

En 2009, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue otorgado a Blackburn, Greider y Szostak por su descubrimiento de cómo los cromosomas están protegidos por los telómeros y la enzima telomerasa durante la replicación del ADN. Durante la división celular, existe un punto de unión entre los brazos del ADN donde los segmentos no pueden someterse a la síntesis, y los telómeros abordan este problema proporcionando un soporte para la replicación. Con el tiempo, los telómeros se vuelven tan cortos que no logran proporcionar este soporte y las nuevas células son menos funcionales o se convierten en "senescentes". Como resultado, los telómeros no cumplen con su papel fisiológico y sobreviene una vulnerabilidad en forma de 'fragilidad' y aumento de la morbilidad y la mortalidad en un amplio espectro de enfermedades (tendencia a las infecciones, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y cáncer), al parecer secundarias a un fenotipo asociado a un modelo secretor de senescencia o al daño residual de las moléculas¹²⁹⁻¹³⁰. El acortamiento de la longitud de los telómeros y la posterior vulnerabilidad o senescencia probablemente explica parte del proceso molecular del envejecimiento. Un aspecto interesante es la asociación documentada entre el envejecimiento y diversos factores de riesgo cardiovascular, especialmente la obesidad, la falta de ejercicio y el consumo de cigarrillos. Todos estos factores están asociados con el estrés oxidativo, que puede contribuir al acortamiento del telómero¹³¹.

Predicción: Dada la asociación emergente entre los factores de riesgo cardiovascular, la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, la demencia y el envejecimiento, la identificación de estrategias para promover la salud y la productividad en la vejez, y posiblemente, la detección del futuro riesgo de demencia, es uno de los retos más importantes que enfrenta la salud pública. La detección de la enfermedad de Alzheimer mediante análisis de sangre, exámenes de la vista, o pruebas de percepción de olores se están desarrollando en la actualidad, con un enorme potencial para modificar el curso natural de esta enfermedad¹³². Sin embargo, los factores sociales y de comportamiento modificables podrán incrementar la supervivencia y calidad de vida entre las personas mayores sólo cuando se logran tempranamente en la vida, de preferencia durante infancia¹³³.

PROMOCION DE LA SALUD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares y las no transmisibles asociadas fueron consideradas en algún momento como un problema que enfrentan sólo los países industrializados ricos. Juntas, califican actualmente como la principal causa de muerte mundialmente¹³⁴. La gran mayoría (>80%) de estas muertes se producen en países de bajos y medianos ingresos¹³⁴. Estas enfermedades afectan a las personas desde las aldeas rurales de África y la India, pasando por ciudades en Chile, hasta las principales ciudades de China, Europa y los EEUU¹³⁵. Más allá de los riesgos humanos, también existen efectos económicos significativos: los ataques cardíacos, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes, las enfermedades relacionadas con el tabaco y otras enfermedades cardiovasculares asociadas son extremadamente costosas y están aumentando progresivamente en los gastos, amenazando tanto las finanzas personales como nacionales. Por ejemplo, se estima que el costo directo e indirecto total por enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares en los EEUU para 2010 fueron U\$ 315 millones, con un incremento sustancial desde los 5 años previos⁸². Vivimos en un mundo que cambia rápidamente, y la salud y la enfermedad son parte de esta transformación. El envejecimiento de la población, la globalización, y la rápida urbanización están cambiando los patrones de enfermedad en todo el mundo. La transición epidemiológica de las enfermedades transmisibles a una carga de enfermedad crónica, caracterizada por altas tasas de obesidad, diabetes, tabaquismo e hipertensión, se está produciendo a un ritmo particularmente rápido en los países en desarrollo. Soluciones para los países de ingresos bajos y medianos necesitan ser iniciadas dentro de un corto período de tiempo, y este es un importante reto para la salud pública, dado que estas regiones tienen menos recursos y mayores desigualdades de salud que los países de altos ingresos. Por lo tanto, las comunidades cardiovasculares en los países de altos ingresos deben pensar y actuar globalmente, pero la comunidad mundial de la salud también debe actuar para combatir las enfermedades cardiovasculares. Como prioridad, debemos evaluar los factores que contribuyen a la profunda falta de coincidencia o "brecha de acción" entre la evidencia convincente de una epidemia de enfermedades cardiovasculares y la falta de medidas concretas para poner en práctica las acciones. El éxito es posible si los principales interesados en las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades crónicas asociadas, y otras áreas de la salud global pueden organizarse a nivel mundial, nacional y local para implementar las acciones necesarias para controlar el aumento mundial de las enfermedades cardiovasculares.

Dentro de este marco de acción, el Instituto de Medicina de los EEUU formó un comité para crear un conjunto de recomendaciones concretas para catalizar y centrar la acción en torno a este importante problema de salud global. El informe resultante, Promoción de la Salud Cardiovascular en el Mundo en Desarrollo, fue lanzado en 2010, financiado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre, el in-

forme detalla las razones que explican el crecimiento exponencial de las enfermedades cardiovasculares asociadas, los comportamientos que contribuyen a ello, y se indica la manera de reducir la carga mundial de estas enfermedades⁹³. Las 12 recomendaciones destacan la necesidad de nuevas herramientas, políticas nacionales y programas orientados a los resultados. Como seguimiento, en la edición de junio 2014 de la revista *Scientific American*, se proporcionan 12 ejemplos de programas que están funcionando con eficacia en estas recomendaciones¹³⁶.

Predicción: El éxito en la superación de la carga de la enfermedad cardiovascular requerirá los esfuerzos combinados de muchos colaboradores sostenido a lo largo de muchos años, incluyendo las principales partes interesadas en las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades crónicas asociadas, y otras áreas de la salud mundial, organizados a nivel mundial, nacional y local. El movimiento de los principales organismos de financiación, como la Fundación Gates, que tradicionalmente han restringido sus actividades a las enfermedades infecciosas, tenderá a proporcionar apoyo financiero a los programas para dejar el tabaco en todo el mundo en la próxima década.

TERAPIA CELULAR Y GENICA

Los campos de la terapia celular y génica para las enfermedades cardiovasculares han evolucionado a lo largo de las últimas décadas. En términos generales, la terapia genética cardiovascular saltó a la fama durante la década de 1990, con una serie de excitantes estudios en animales y estudios clínicos de fase temprana con resultados prometedores, y que conducen a una ola de entusiasmo por este enfoque. Luego, a finales de 1990, Jesse Gelsinger murió trágicamente de síndrome de dificultad respiratoria del adulto a los 18 años durante su participación en un estudio de terapia génica destinada a corregir un desorden metabólico¹³⁷. Tales catástrofes afortunadamente no ocurrieron en los estudios cardiovasculares, pero este evento sonó como una campana de alerta, atemperando el entusiasmo de todos los investigadores que realizan ensayos de terapia génica. Posiblemente, una de las series más notable de estudios cardiovasculares a partir de ese período fue el programa de ensayos clínicos *Translator*¹³⁸. Grines et al infundieron un preparado adenoviral que contiene 4 genes del factor de crecimiento de fibroblastos humanos (Ad5FGF-4) en las arterias coronarias de pacientes con enfermedad crónica anginosa estable, con el objetivo de estimular la angiogénesis y la reducción de la isquemia cardíaca¹³⁸. Los estudios **AGENT I** y **II** mostraron resultados positivos, pero los estudios definitivos fase III, doble ciego, controlados con placebo, aleatorizados, **AGENT III** y **IV** fueron negativos, y de hecho, no se completaron¹³⁸. En muchos aspectos, los estudios **AGENT** reflejan la experiencia colectiva en el campo de la terapia genética cardiovascular durante ese período, con un inicio prometedor a partir de pequeños estudios que luego fallaron en mostrar eficacia en los ensayos de fase III. En conjunto, esta serie de acontecimientos llevó a una reevaluación y reagrupo-

pamiento crítico en torno al campo de la terapia génica en los años subsiguientes. Sin embargo, algunos conceptos importantes fueron extraídos: la seguridad es de suma importancia, se requieren vectores de administración mejorados, y la importancia de la entrega de terapias contra genes que afectan las vías de señalización de múltiples mediadores ascendentes, en lugar de hacia objetivos descendentes. Después de haber aprendido estas difíciles lecciones, enfoques de “segunda generación” parecen estar a punto de alcanzar nuestra meta de ver a la terapia génica entrar en la clínica. Tal vez el mejor ejemplo de la terapia génica sea SERCA2a que está siendo probado en los estudios de CUPID, en el que los investigadores han incorporado un refinado vector de liberación del gen (adenovirus-asociado tipo 1), junto con un bien validado objetivo cadena arriba que es central al manejo del calcio en los cardiomiocitos¹³⁹⁻¹⁴⁰. Después de haber recorrido con éxito a través de las fases I y II de los estudios con resultados prometedores, este enfoque está ahora siendo evaluado rigurosamente en un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, multinacional, dirigido por eventos¹³⁹⁻¹⁴⁰. Estos resultados son muy esperados y muchos clínicos creen que finalmente se está teniendo éxito en la generación de una eficaz y segura aplicación cardiovascular de la terapia génica para el uso clínico.

La historia de las terapias cardiovasculares con base celular no es diferente a la de la terapia génica. Impulsado por los resultados de estudios en animales y estudios clínicos de fase I, esta temática ha surgido con varios frentes durante la última década, observándose esfuerzos intensos particularmente dirigidos hacia la regeneración cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Sin embargo, los estudios pivotaes utilizando la “primera generación” de terapias con células mononucleares de médula han fallado generalmente en entregar resultados positivos. Tres estudios realizados por investigadores en el NIH y patrocinados por Cardiovascular Cell Therapy Research Network en EEUU mostraron hallazgos negativos utilizando poblaciones celulares mononucleares obtenidas de la médula de huesos¹⁴¹⁻¹⁴³. Aunque otros estudios en humanos en fase III usando estas células y meta-análisis en curso han sugerido efectos clínicos positivos menores, se carece de pruebas clínicas convincentes de la eficacia de las células mononucleares derivadas de la médula ósea¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Buscando más adelante, las terapias con células de “segunda generación” se cree que pueden mantener abiertas las expectativas en esta línea de pensamiento. Una serie de estudios ha sugerido eficacia en fases tempranas de estudios clínicos cardiovasculares para células c-kit+, células madre mesenquimales, y células derivadas de cardioesfera¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Los investigadores están preparando ahora estudios de fase II-III para determinar la eficacia potencial de estos tres enfoques.

Predicción: Aunque las técnicas aún deben llegar a los ensayos en humanos, la aparición de estrategias de terapia celular de “tercera generación”, las que implican el suministro de agentes biológicos dirigidos a estimular poblaciones de células madres o progenitoras cardiovasculares

endógenas in situ en lugar de administrar o inyectar células en sí mismas¹⁵⁰. Otro enfoque potencial es dirigir la diferenciación de células madre pluripotentes humanas en cardiomiocitos funcionales, proporcionando una plataforma para la medicina regenerativa, la modelización de enfermedades, la ingeniería de tejidos, el desarrollo de fármacos, la detección y la toxicidad¹⁵¹⁻¹⁵². En general, el progreso no ha sido tan rápido y fluido como se esperaba inicialmente, pero hay mucho como para ser cautelosamente optimista en los campos de la terapia génica y celular cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Gara, PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 61: e78 - e140.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2012**; 33: 2569-619.
- Krumholz HM, Wan Y, Chen J, et al. Reduction in acute myocardial infarction mortality in the United States: risk-standardized mortality rates from 1995 - 2006. *JAMA* **2009**; 302: 767-73.
- Larose E, Rodés-Cabau J, Pibarot P, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction: traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55: 2459-69.
- Javadov S, Karmazyn M. Mitochondrial permeability transition pore opening as an endpoint to initiate cell death and as a putative target for cardioprotection. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 1-22.
- Ibanez B, Cimmino G, Prat-González S, et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. *Int J Cardiol* **2011**; 147: 428-32.
- Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* **1986**; 74: 1124-36.
- Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* **2010**; 375: 727-34.
- Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* **2014**; 35: 168-75.
- Breivik L, Helgeland E, Aarnes EK, et al. Remote postconditioning by humoral factors in effluent from ischemic preconditioned rat hearts is mediated via PI3K/Akt-dependent cell-survival signaling at reperfusion. *Basic Res Cardiol* **2011**; 106: 135-45.
- Piot C, Croisillie P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* **2008**; 359: 473-81.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502774>.
- Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* **2008**; 117: 2172-7.
- Díaz R, Goyal A, Mehta SR, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* **2007**; 298: 2399-405.
- Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA* **2012**; 307: 1925-33.
- Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2005**; 366: 1622-32.
- Ibanez B, Prat-González S, Speidl WS, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation* **2007**; 115: 2909-2916.
- Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation* **2013**; 128: 1495-503.
- Lunar IG, et al. Pre-reperfusion metoprolol administration diminishes CMR-quantified microvascular obstruction in STEMI patients undergoing PCI: role of neutrophil-platelet coaggregates inhibition [abstract]. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63 (Suppl.): A35.
- Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63: 2356-62.
- Aragón JP, Condit ME, Bhushan S, et al. Beta adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation. *J Am Coll Cardiol* **2011**; 58: 2683-91.
- Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* **1985**; 312: 1665-71.
- Detre KM, Takaro T, Hultgren H, Peduzzi P. Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* **1985**; 72: V84-V89.
- Varnauskas E. Survival, myocardial infarction, and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery. *Circulation* **1985**; 72: V90-V101.
- Kovacic JC, Castellano JM, Fuster V. Cardiovascular defense challenges at the basic, clinical, and population levels. *Ann NY Acad Sci* **2012**; 1254: 1-6.
- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* **2013**; 381: 629-38.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* **2009**; 360: 213-24.
- Farkouh ME, Domansky M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* **2012**; 367: 2375-84.
- Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease results from the FREEDOM trial. *Circulation* **2013**; 127: 820-831.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* **2007**; 356: 1503-16.
- The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* **2009**; 360: 2503-15.
- Farkouh M E, Boden WE, Bittner V, et al. Risk factor control for coronary artery disease secondary prevention in large randomized trials. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 61: 1607-15.
- Gaur S, et al. Reproducibility of invasively measured and non-invasively computed fractional flow reserve [abstract]. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63 (Suppl.): A999.
- Ahmadi A, et al. Does prognosis change depending on number and composition of non obstructive plaques? Results from the multinational multicenter CT angiography evaluation for clinical outcome: an international coronary registry (CONFIRM) [abstract]. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63 (Suppl.): A980.
- Sanz G, Fuster V. Prevention: Polypills for cardiovascular prevention: a step forward? *Nat Rev Cardiol* **2013**; 10: 683-4.