

# Serie Factores de Riesgo

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

Volumen 5, Número 1, junio 2006

## Artículos originales

- 1 - **Anticoagulación en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca**  
*Ferruccio De Lorenzo, SIIC*.....4
- 2 - **Interacciones Bilaterales entre Ciclosporina A y Tratamientos Hipolipemiantes**  
*Anders Åsberg, SIIC*.....7  
*Papelnet SIIC: a, b, c*.....11

## Artículos distinguidos

- 3 - **Relación entre Edad, Presión Arterial, Colesterol Sérico y Hábito de Fumar con Riesgo de Muerte por Cardiopatía Isquémica Típica y Atípica en las Cohortes Europeas del Seven Countries Study**  
*Menotti A, Lanti M, Nedeljkovic S y colaboradores*  
*International Journal of Cardiology*  
106(2):157-163, Ene 2006.....12
- 4 - **Factores Socioeconómicos y Enfermedad Cardiovascular. A Propósito de la Confección de Guías de Prevención**  
*Colominas M*  
*Revista de la Federación Argentina de Cardiología*  
34(2):235-248, Abr 2005.....13
- 5 - **Beneficio Temprano en el Tratamiento Intensivo con Estatinas: ¿Podrían ser los Efectos Pleiotrópicos?**  
*Ray K, Cannon C*  
*American Journal of Cardiology*  
96(5 Supl. 1):54-60, Sep 2005.....15
- 6 - **Disfunción Circulatoria Coronaria en la Resistencia a la Insulina, Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus Tipo 2**  
*Prior JO, Quiñones MJ, Hernández Pampaloni M y colaboradores*  
*Circulation* 111(18):2291-2298, May 2005.....16
- 7 - **¿Es Posible Predecir en Forma Confiable la Mortalidad a Largo Plazo Después de la Prueba de Ejercicio? Validación Externa**  
*Hesse B, Morise A, Pothier C y colaboradores*  
*American Heart Journal* 150(2):307-314, Ago 2005.....18
- 8 - **Actualización sobre Obesidad**  
*Haslam D*  
*Lancet* 366(9492):1197-1209, Oct 2005.....19
- 9 - **Proteína C-Reactiva, Riesgo de Enfermedad Cardíaca y Medios de Comunicación Masiva**  
*Tracy R*  
*Archives of Internal Medicine*  
165(18):2058-2060, Dic 2005.....22
- 10 - **Mecanismos de la Fibrilación Auricular: Lecciones de los Estudios en Pacientes**  
*Oral H*  
*Progress in Cardiovascular Diseases*  
48(1):29-40, Jul 2005.....23
- 11 - **Aspectos Morfológicos y Funcionales de la Arteria Coronaria Causal de Síndrome Coronario Agudo**  
*Elbaz M, Rioufol G, Carrie D y colaboradores*  
*Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*  
98(11):1050-1056, Nov 2005.....24
- 12 - **Prevención de Eventos Cardiovasculares en Ancianos**  
*Andrawes WF, Bussy C y Belmin J*  
*Drugs Aging* 22(10):859-876, 2005.....25

## Novedades distinguidas

- 13 - **Efectividad y Seguridad de las Combinaciones de Fármacos en las Dislipidemias**  
*Saseen J, Tweed E*  
*Journal of Family Practice*  
55(1):70-72, Ene 2006.....27
- 14 - **Relación entre Adiponectina, Resistencia a la Insulina y Disfunción Endotelial**  
*Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M y colaboradores*  
*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90(8):4615-4621, Ago 2005.....27
- 15 - **Efectividad de un Programa Multidisciplinario para el Tratamiento del Sobrepeso**  
*Malone M, Alger-Mayer S, Andersen D*  
*Annals of Pharmacotherapy*  
39(12):2015-2020, Dic 2005.....28
- 16 - **Cambios Recientes en el Diagnóstico y Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio**  
*Zahger D, Hod H, Gottlieb S*  
*International Journal of Cardiology*  
106(2):164-169, Ene 2006.....28
- 17 - **Efectos de los Nutrientes en la Prevención y el Tratamiento de la Hipertensión**  
*Houston M*  
*Progress in Cardiovascular Diseases*  
47(6):396-449, May 2005.....29
- 18 - **Factores de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes Aparentemente Sanos**  
*Salazar Vázquez B, Rodríguez Morán M, Guerrero Romero F*  
*Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 43(4):299-303, Jul 2005.....29
- 19 - **Valor Pronóstico de la Microalbuminuria en Pacientes no Diabéticos con Infarto**  
*Lekatsas I, Koulouris S, Triantafyllou K*  
*International Journal of Cardiology*  
106(2):218-223, Ene 2006.....30
- 20 - **Proponen Cambiar las Estrategias Prequirúrgicas de Evaluación y Tratamiento de las Coronariopatías**  
*Karthikeyan G, Bhargava B*  
*Heart* 92(1):17-20, Ene 2006.....30
- 21 - **El Vino Tinto Reduce el Estrés Oxidativo en Pacientes con Síndrome Coronario**  
*Guarda E, Godoy I, Foncea R y colaboradores*  
*International Journal of Cardiology*  
104(1):35-38, Sep 2005.....31
- 22 - **Valor diagnóstico del dosaje de troponina en pacientes con dolor de pecho**  
*Planer D, Leibowitz D, Paltiel O y colaboradores*  
*International Journal of Cardiology*  
107(3):369-375, Mar 2006.....31
- 23 - **Efectos de la Restricción Calórica en la Longevidad y el Estrés Oxidativo**  
*Heilbronn L, De Jonge L, Frisard M y colaboradores*  
*JAMA* 295(13):1539-1548, Abr 2006.....32

- Contacto Directo.....33
- Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas.....34



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**Consultor Honorario**  
Carlos Bertolasi

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

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430,  
(C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

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

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Artículo completo en [www.siic.info](http://www.siic.info)

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

# Factores de Riesgo

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

Vol. 5 N° 1, 2006

## Conexiones Temáticas

Trabajos Distinguidos, Factores de Riesgo, puede ser aprovechado por las siguientes especialidades:

Especialidades	Artículos, números	Especialidades	Artículos, números
Cardiología	1-7, 9-14, 16-18, 20-22	Hematología	1
Clínica Médica	1, 2	Medicina del Deporte	7
Diagnóstico por Laboratorio	2, 6, 9, 19, 23	Medicina Interna	3, 8, 10, 15, 16, 19
Emergentología	22	Medicina Preventiva	17
Endocrinología	6, 14	Nutrición	8, 15, 17, 21, 23
Epidemiología	4, 8, 12	Pediatría	18
Farmacología	13	Política Sanitaria	4
Geriatría	12		

## Dirección Científica

Juan A. Gagliardi

## Comité de Expertos

(en actualización)

Armando R. Bocanera, Aldo Bracco, Esteban S. Carnuega, Miguel Falasco, Osvaldo Fustini, Roberto Lagioia, Carlos R. López, Manuel Luis Martí, Alejandro M. O'Donnell, Christiane D. Pasqualini, Jaime Pérez Loredo, Jorge A. Pilheu, Biruta Sermukslis, Eduardo F. Valdes Quintana.

## Factores de Riesgo, fuentes científicas

ACC Current Journal Review	Clinical Chemistry	Journal of Clinical Psychiatry
Acta Cardiológica Sinica	Clinical Infectious Diseases (CID)	Journal of Hospital Infection
Aging Male	Clinical Microbiology and Infection	Journal of Human Nutrition and Dietetics
Alcohol & Alcoholism	Clinical Pharmacokinetics	Journal of Internal Medicine
Alergia e Inmunología Clínica	Clinical Therapeutics	Journal of Lipid Research
Allergy & Clinical Immunology International (ACI International)	Current Therapeutic Research	Journal of Nutrition, Health and Aging
American Heart Journal	Diabetes Care	Journal of Postgraduate Medicine
American Journal of Cardiology	Diabetes Educator	Journal of Women's Health
American Journal of Critical Care Medicine	Diabetes Nutrition & Metabolism	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
American Journal of Epidemiology	Digestive and Liver Disease	Journal of the American Dietetic Association
American Journal of Medicine	Drug Safety	Journal of the American Medical Association (JAMA)
American Journal of Preventive Medicine	Drugs	Journal of the American Society of Nephrology (JASN)
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	Drugs & Aging	Journal of the Chinese Medical Association (JCMA)
Andrologia	Ecology of Food and Nutrition	Journal of the Formosan Medical Association
Anesthesia & Analgesia	Emerging Infectious Diseases	Journal of the National Cancer Institute (JNCI)
Annals of Epidemiology	Ethnicity & Disease	Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
Annals of Internal Medicine	European Heart Journal	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Annals of Pharmacotherapy	European Journal of Cardio-Thoracic Surgery	Lancet
Annals of Saudi Medicine	European Journal of Clinical Nutrition	Maturitas
Annual Review of Medicine	European Journal of Clinical Pharmacology	Mayo Clinic Proceedings
Antimicrobial Agents and Chemotherapy	European Neuropharmacology	Medicina Clínica
Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux	European Respiratory Journal	Memorias do Instituto Oswaldo Cruz
Archives in Internal Medicine	European Urology	New England Journal of Medicine (NEJM)
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Gastroenterology	Postgraduate Medical Journal
Archivos Españoles de Urología	Gastroenterology Clinics of North America	Progress in Cardiovascular Diseases
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology	Hospital Medicine	Public Health Nutrition
Atherosclerosis	Human Reproduction	QJM: An International Journal of Medicine
Australian and New Zealand Journal of Psychiatry	Hypertension	Revista do Hospital das Clínicas
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism	Hypertension in Pregnancy	Salud (i) Ciencia - SIIC
British Journal of General Practice	Indian Journal of Medical Research	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
British Medical Journal (BMJ)	Infection Control and Hospital Epidemiology	Southern Medical Journal
Bulletin of the World Health Organization	International Archives of Occupational and Environmental Health	São Paulo Medical Journal
CNS Drugs	International Journal of Cardiology	Thrombosis Research
Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	International Journal of Clinical Practice	Tohoku Journal of Experimental Medicine
Cardiovascular Drug Reviews	International Journal of Obesity	Toxicological Sciences
Chest	International Journal of Tuberculosis and Lung Disease	
Chinese Medical Journal (CMJ)	Irish Medical Journal	
Circulation	Japanese Heart Journal	
Clinical Cardiology	Journal of Clinical Investigation	

[www.siicsalud.com/tit/revfactoresderiesgo.htm](http://www.siicsalud.com/tit/revfactoresderiesgo.htm)

## Artículos originales

(<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.

### 1 - Anticoagulación en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca



**Ferruccio De Lorenzo**

Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Consultant Physician, Thrombosis Research Institute, Chelsea and Westminster Hospital NHS, Chelsea, Reino Unido

**Otro trabajo de su autoría:** De Lorenzo F, Xiao H, Kadziola Z, Scully M, Kakkar VV. Risk of recurrent thrombotic events in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction, *Int J Cardiol* 89(1):93-93, 2003.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat047/06208006a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06208006a.htm)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com/des/des047/06208006.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06208006.htm)

#### Abstract

*Heart failure represents one of the most prevalent and morbid cardiovascular condition thorough the world. It is thought, that chronic heart failure is associated with the increased incidence of thromboembolic complications, including stroke, pulmonary, coronary and peripheral embolism. However, epidemiological data on this subject is very limited. Important pathophysiological features of heart failure syndrome encompass chronic procoagulant blood state, low-grade inflammation, vessel wall structure and function abnormalities – all changes, predisposing to thromboembolism. The place of anticoagulant therapy in heart failure management, despite long-standing active discussions and debates, remains to be established. In fact, there is a lack of firm evidence to date, suggesting, that oral anticoagulation could be beneficent to heart failure patients, unless they have atrial fibrillation or multiple risk factors of thromboembolism, including previous thrombotic episode. However, emerging data on alternative to oral anticoagulants approaches, including direct thrombin and factor Xa inhibitors, low molecular weight heparins and antiplatelet agents opens new avenues for pharmacological antithrombotic interventions in heart failure and dictates the need to test these promising hypotheses in prospective randomised clinical trials. This paper summarises data on pathobiological background, rationale and existing evidence on thromboembolism treatment and prevention in the setting of heart failure.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/des/des047/06208006i.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06208006i.htm)

La insuficiencia cardíaca representa uno de los trastornos cardiovasculares mórbidos más prevalentes en el mundo.<sup>1-13</sup> Se estima que la mortalidad en los casos graves alcanza del 30% al 50% por año.<sup>14-24</sup> En el mundo occidental, la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca es la enfermedad coronaria, la que representa hasta el 60% de los casos.<sup>7-10</sup> La mayoría de los pacientes que sobreviven al infarto de miocardio presentan insuficiencia cardíaca o disfunción importante del ventrículo izquierdo en algún momento durante su evolución posterior.<sup>13-17</sup> Además, diversas fuentes de información sugieren con firmeza que la prevalencia de la

#### Resumen

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 trombotico. 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.

enfermedad aterosclerótica carotídea, renal y periférica es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con los de la población general.<sup>21-22</sup>

Se piensa que la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) está asociada con el aumento en la incidencia de complicaciones tromboembólicas como accidente cerebrovascular (ACV) y los embolismos pulmonar, coronario y periférico.<sup>25,26</sup> Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre este tema son muy limitados. En pacientes con ICC no anticoagulados, se informó que la incidencia clínica de tromboembolismo puede variar desde 0.9 a 42.4 fenómenos por cada 100 pacientes por año.<sup>36-38</sup> Los ensayos clínicos grandes (SOLVD, CONSENSUS-1, AIRE, SAVE) aportan cifras más exactas acerca de las complicaciones tromboembólicas asociadas con ICC. Estas cifras indican que la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes con

Recepción: 22/6/2005 - Aprobación: 27/2/2006

Participó en la investigación: Olena Dotsenko, MD, Thrombosis Research Institute.

insuficiencia cardíaca varía anualmente de 1.6 a 2.5 casos por cada 100 pacientes.<sup>39-42</sup> La muerte súbita cardíaca –una de las causas más frecuentes de muerte en la ICC– está bien establecida y es resultado de la trombosis aguda de las arterias coronarias o del tromboembolismo sistémico mortal.<sup>43,47</sup>

Dentro de la compleja fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se considera que los siguientes factores son los predisponentes más importantes para la trombosis: hipercoagulabilidad de la sangre, incremento de la activación neuroendocrina, daño oxidativo crónico, inflamación de bajo grado, disfunción del endotelio y deterioro del flujo sanguíneo.<sup>48-63</sup>

### Anticoagulación oral con warfarina

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 firmes que sugieran que la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, sea beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardíaca, a menos que presenten fibrilación auricular o múltiples factores de riesgo de tromboembolismo, como un episodio trombótico previo.<sup>64</sup> La mayoría de los estudios iniciales con warfarina, realizados en pacientes con miocardiopatía dilatada,<sup>37,38,53,55</sup> sugirieron un papel positivo de la terapéutica anticoagulante en la ICC y mostraron que la warfarina disminuyó significativamente la incidencia de fenómenos embólicos en los pacientes tratados. Además, los estudios clínicos más grandes fueron más firmes en el establecimiento del papel de la anticoagulación en la prevención primaria del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) asociada con insuficiencia cardíaca o con disfunción del ventrículo izquierdo.<sup>63,66</sup> Sin embargo, en estudios recientes realizados en pacientes con miocardiopatía isquémica y dilatada, no se observaron beneficios con el tratamiento con warfarina.<sup>57,58,67,68</sup> En particular, el reciente estudio piloto WASH, en el cual el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca fue sometido a anticoagulación con warfarina por tiempos prolongados, no aportó indicios de que este agente fuese seguro o efectivo<sup>69</sup> en comparación con la aspirina o el placebo. Uno de los trabajos destinados a definir el enfoque óptimo para la terapéutica antitrombótica en el contexto de la insuficiencia cardíaca, WATCH, demostró que cuando los pacientes presentan ritmo sinusal no se observan diferencias entre los regímenes de warfarina contra aspirina y de aspirina contra clopidogrel en sus efectos sobre la mortalidad o el infarto de miocardio.<sup>70</sup>

### Ximelagatran

Aunque se comprobó que la warfarina evita los ACV isquémicos en pacientes con FANV, las hemorragias asociadas con su empleo, la necesidad del ajuste de las dosis y el control de los parámetros de laboratorio limitan notablemente su uso. Recientemente estuvieron disponibles los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (SPORTIF-III y SPORTIF-IV), que compararon la seguridad y la eficacia de la warfarina y el representante de una nueva clase de anticoagulantes –los inhibidores directos de la trombina–, ximelagatran, en el contexto de FANV.<sup>71,72</sup> El ximelagatran se administró por vía oral a dosis fijas sin control de la coagulación. Los resultados de estos trabajos demostraron que la eficacia de este nuevo agente en la prevención del ACV y de los fenómenos de embolismo sistémico fue comparable a la del tratamiento con warfarina bien controlado en pacientes con FANV y con al menos un factor de riesgo para ACV. Las tasas combinadas de sangrados mayores y menores fueron significativamente más bajas con ximelagatran que con warfarina. Además, en los últimos años surgieron datos sobre su eficacia para la prevención y el tratamiento del tromboembolismo venoso en pacientes traumatológicos (estudios METHRO y EXPRESS).<sup>73</sup> Otro estudio reciente, el ESTEEM, informó una reducción alentadora en los fallecimientos, los fenómenos coronarios recurrentes y ACV con el uso de inhibidor oral en el tiempo

posterior a la aparición del infarto de miocardio.<sup>74</sup> Aunque hasta el momento el ximelagatran no fue evaluado en pacientes con insuficiencia cardíaca, su eficacia, seguridad y las características de su administración podrían ser consideradas como beneficios potenciales en este ámbito, el cual requiere probablemente anticoagulación continua y prolongada.

### Agentes antiplaquetarios

La eficacia de la aspirina en la prevención primaria<sup>75</sup> y secundaria de los ataques cardíacos y la muerte de origen cardiovascular en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio está bien establecida.<sup>76-80</sup> En casos con ataques isquémicos transitorios y con fibrilación auricular, la aspirina demostró reducir el riesgo de ACV mortales y no mortales.<sup>73,79</sup> Sin embargo, el tratamiento con aspirina está asociado con un incremento en el riesgo (aunque dicho incremento es menor) de complicaciones hemorrágicas (cerca del 0.4%), en comparación con el placebo.<sup>77,81,82</sup>

Ensayos clínicos aleatorizados recientes confirmaron la eficacia de una «alternativa de la aspirina» (un agente antiplaquetario del grupo tienopiridina –clopidogrel–) en la prevención secundaria de ACV, fenómenos coronarios recurrentes y muerte de origen cardiovascular en diversos grupos de pacientes con presentaciones clínicas diferentes de enfermedad aterosclerótica (enfermedad carotídea, coronaria, renal y periférica).<sup>79</sup>

Por el contrario, hasta el momento no se establecieron los beneficios de otro agente antiplaquetario, el dipiridamol, para la prevención primaria o secundaria. Sin embargo, en un único estudio importante en pacientes con isquemia cerebral se halló que el tratamiento con dipiridamol evitó fenómenos vasculares futuros o adicionales<sup>83</sup> y, según indica el reciente análisis *post hoc* del *European Stroke Prevention Study 2* (ESPS-2), este agente, administrado solo o en combinación con aspirina, reduce la recurrencia de ACV en pacientes con patología cerebrovascular previa.<sup>84</sup>

Se debe destacar que son limitados los datos que indican con firmeza los beneficios de la aspirina y de otros agentes antiplaquetarios en pacientes con ICC, debido principalmente a la falta de estudios apropiados en este ámbito. Sin embargo, datos surgidos de los ensayos V-eHFT I y II sugieren que la aspirina, el dipiridamol o ambos podrían reducir los fenómenos tromboembólicos en la insuficiencia cardíaca.<sup>85</sup> Además, el análisis retrospectivo del ensayo SAVE indica que la aspirina disminuye el riesgo de ACV en 56%.<sup>42</sup> Más aun, el análisis de este estudio sugiere que la ausencia de la terapéutica con aspirina es un factor de riesgo independiente para la aparición de ACV nuevos. El efecto protector de la aspirina fue todavía más pronunciado en pacientes con disfunción ventricular izquierda (con fracción de eyección menor del 28%), en donde la reducción del riesgo de ACV alcanzó el 66%.<sup>51</sup> Por otro lado, los ensayos SOLVD hallaron que el tratamiento antiplaquetario no evitó el tromboembolismo en los pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>39</sup>

### Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) e inhibidores del factor Xa

Recomendadas en la actualidad como alternativas a la heparina no fraccionada en los síndromes coronarios agudos,<sup>86,87</sup> las HBPM podrían considerarse hoy como una de las potenciales opciones de tratamiento antitrombótico para pacientes con insuficiencia cardíaca. Diversos ensayos realizados a gran escala y aleatorizados (FRISC, FRISC II, ESSENCE, TIMI IIB) evaluaron diferentes representantes de este grupo farmacológico para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos.<sup>88-94</sup> Además, se demostró recientemente que las HBPM son alternativas razonables a la heparina no fraccionada en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia trombolítica específica.<sup>92</sup> Se vio que el tratamiento con HBPM o con heparinoides luego de un ACV agudo disminuye la presencia de trombosis venosa profunda en comparación con el uso de heparina estándar no fraccionada.

El ensayo MEDENOX, de diseño aleatorizado realizado en pacientes inmobilizados y críticos, demostró que la anticoagulación con enoxaparina fue superior a la heparina no fraccionada en cuanto a la mejoría de la supervivencia y a la reducción de la morbilidad en pacientes con trastornos «médicos» diversos y de larga evolución.<sup>96</sup> Al tomarse en conjunto estos resultados con los del informe del *Third American College of Chest Physician* en su Tercera Conferencia sobre el Consenso en Terapéutica Antitrombótica,<sup>97</sup> podrían sugerir que todos los pacientes con ICC podrían beneficiarse con la anticoagulación.

De Lorenzo y col. investigaron los efectos de la HBPM bempiparina sódica en una gama amplia de marcadores específicos de trombosis y coagulación.<sup>98</sup> La dosis profiláctica de este agente se comparó con placebo en 100 pacientes internados por deterioro de su insuficiencia cardíaca. Se halló que el tratamiento con esta HBPM provocó un descenso significativo de los niveles de dímero-D, de los complejos trombina-antitrombina, de los fragmentos 1+2 de protrombina y de la actividad del factor VII, y que se asoció con un aumento en las concentraciones plasmáticas de la proteína C, un anticoagulante natural. Este fue el primer estudio prospectivo y aleatorizado que mostró la supresión de los marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con dosis profilácticas de HBPM. En otro trabajo, De Lorenzo y col. demostraron un estado hipercoagulable en pacientes con enfermedad cardíaca con disfunción leve del ventrículo izquierdo, al detectar deterioro de la fibrinólisis e incremento de la actividad del fibrinógeno y del factor VII.<sup>99-100</sup> Esta población de pacientes representa un subgrupo de alto riesgo que tendrá la probabilidad de «progresar» hacia la insuficiencia cardíaca manifiesta con un aumento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Este subgrupo de casos podría beneficiarse ampliamente con una terapéutica antitrombótica debidamente ajustada. Las cuestiones sobre su inicio, duración e intensidad óptimas deberán ser establecidas en el futuro cercano.

Los primeros resultados promisorios con el empleo de inhibidores del factor Xa (fondaparinux sódico) surgieron hace poco tiempo, en el contexto del estudio de los síndromes coronarios agudos (estudios PENTUA y PENTALYSE).<sup>101-103</sup> En diversos ensayos grandes, se informó sobre la eficacia y seguridad de este agente para el tratamiento y la prevención de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar agudo (estudios PENTATHLON, PENTAMAKS, EPHEBUS, PENTHIFRA y PENTHIFRA-Plus; proyecto Matisse).<sup>104-106</sup> Si bien se comprobó que es un agente antitrombótico más potente que la heparina estándar y las HBPM, incrementó el número de complicaciones hemorrágicas.<sup>101</sup>

## Conclusiones

Hoy existe una fuerte tendencia que sugiere que la incidencia y la prevalencia de la insuficiencia cardíaca continuarán creciendo a escala mundial. Esta estadística surge en paralelo con la elevada prevalencia de enfermedad

aterosclerótica en países occidentales –el principal factor causante o de trastorno comórbido del síndrome de insuficiencia cardíaca. Existe un riesgo aumentado de fenómenos tromboembólicos (principalmente accidentes cerebrovasculares) en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque, según lo indican los resultados de los ensayos, la principal causa de muerte de este trastorno, aparte del deterioro progresivo de la función cardíaca, es la muerte súbita (fenómenos isquémicos del corazón o arritmias mortales provocadas por trombosis aguda de las arterias coronarias). En consecuencia, debería apuntarse tanto a las «porciones» arterial y venosa de la trombosis en el contexto de la insuficiencia cardíaca como a fuentes potenciales de trombosis local y de complicaciones tromboembólicas.

Los datos reunidos hasta la fecha a través de estudios de observación y de ensayos controlados y aleatorizados referentes a la eficacia de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan fibrilación auricular señalan de manera decisiva la reducción en la mortalidad y en la morbilidad cardiovascular con el empleo de anticoagulantes en comparación con los controles. Sin embargo, en pacientes con ritmo sinusal los datos disponibles no avalan el empleo rutinario de la anticoagulación. Además, no existen argumentos firmes hasta el momento para recomendar el empleo de agentes antiplaquetarios (aspirina o clopidogrel) en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca.

Cada vez existe mayor consenso en cuanto a que las medidas destinadas a la identificación de pacientes con el riesgo más alto de trombosis puedan ayudar a guiar el tratamiento. En consecuencia, es necesario estudiar cuidadosamente las asociaciones entre los diferentes marcadores de trombosis/hipercoagulabilidad de la sangre y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, la presencia y las características de la enfermedad coronaria, los antecedentes de fenómenos tromboembólicos y del establecimiento de estos marcadores en la predicción del curso futuro de la insuficiencia cardíaca.

Es necesario realizar ensayos clínicos prospectivos con diferentes regímenes antitrombóticos, como warfarina, HBPM y otros anticoagulantes disponibles para tratamientos por períodos cortos y prolongados (inhibidores de la trombina, pentasacáridos como los inhibidores del factor Xa) y de agentes antiplaquetarios (aspirina, clopidogrel) para lograr consensos sobre el lugar que debe ocupar la terapéutica antitrombótica en el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca.

Los autores no manifiestan “conflictos de interés”.

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



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y full text.

## Bibliografía

1. Cleland JG. From left ventricular dysfunction to heart failure. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1996; 89(11):1397-402.
2. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277(7):535-42.
3. Jackson R, Yee RL, Priest P, et al. Trends in coronary heart disease risk factors in Auckland, 1982-94. *N Z Med J* 1995; 108(1011):451-4.
4. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):769-73.
5. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, et al. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993; 14(9):1158-62.

6. Bonow RO, Smaha LA, Smith SC Jr, et al. World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 1994; 90:1118-23.
7. Eriksson H. Heart failure: a growing public health problem. *J Intern Med* 1995; 237(2):135-41.
8. Stewart S, MacIntyre K, MacLeod MM. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland, 1990-1996. An epidemic that has reached its peak? *Eur Heart J.* 2001; 22(3):209-17.
9. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18(2):208-25.
10. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J.* 1996; 17(9):1390-403.

## 2- Interacciones Bilaterales entre Ciclosporina A y Tratamientos Hipolipemiantes



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en [www.siicsalud.com/des/des046/06123000a.htm](http://www.siicsalud.com/des/des046/06123000a.htm)

Anders Åsberg

Columnista Experto de SIIC

**Función que desempeña:** Professor, School of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Noruega

**Otro trabajo de su autoría:** Hjelmesaet J, Åsberg A, Hartmann A, Jenssen T. New-onset diabetes mellitus after renal transplantation: diagnosis and treatment. *Int Diabetes Monitor* 5(17):15-21, 2005.

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat046/06123000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06123000a.htm)

### Abstract

*Dyslipidemia is more frequent in solid organ transplant recipients as compared to the general population, primarily due to the treatment with immunosuppressive drugs (i.e. cyclosporine A (CsA) and steroids). Lipid-lowering drugs have become widely used in this population, especially HMG-CoA reductase inhibitors (statins). CsA as well as most statins are substrates for CYP3A4 and a bilateral pharmacokinetic interaction between these drugs may occur. However, results from several studies show that statins do not induce clinically relevant increase in systemic exposure of CsA. On the other hand CsA treatment leads to several-fold higher systemic exposure of all statins. The mechanism for this interaction is not likely to be due to inhibition of CYP3A4 metabolism, but CsA is rather believed to interfere with statin-transport in the body. Other lipid-lowering drugs, such as fibric acid derivatives, bile acid sequestrants and fish oils do not interact with CsA pharmacokinetics, but there are reports indicating that both probucol and orlistat reduce CsA bioavailability to a clinically relevant extent.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat046/06123000i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/06123000i.htm)

### Introducción

La supervivencia de los pacientes y de los injertos de órganos sólidos que se trasplantan mostró un gran progreso durante las últimas décadas debido al potente arsenal de drogas inmunosupresoras disponibles. El rechazo crónico y la enfermedad cardiovascular son dos complicaciones importantes de estas drogas que requieren una atención especial para mejorar la supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes.<sup>1</sup> La dislipidemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular en la población general, y en los pacientes trasplantados su incidencia es aun más elevada. En especial, el empleo de ciclosporina A (CsA) y de esteroides provocó un aumento en la incidencia de dislipidemia posterior al trasplante.<sup>2</sup>

Para limitar el impacto negativo de la dislipidemia en los pacientes trasplantados, en los últimos años se incrementó el uso de agentes hipolipemiantes (en especial los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa [estatinas]). Recientemente, el ensayo ALERT aportó signos de que las estatinas disminuyen efectivamente el riesgo cardiovascular en pacientes receptores de trasplante de riñón.<sup>3</sup>

El objetivo de la presente revisión no es el efecto hipolipemiente de estas drogas en sí, sino sus interacciones farmacocinéticas con CsA, una piedra angular de muchos protocolos de inmunosupresión empleados en el mundo. Se vio que este agente incrementa la incidencia de efectos colaterales graves relacionados con las estatinas, como

### Resumen

En comparación con la población general, la dislipidemia es más frecuente en receptores de trasplantes de órganos sólidos, debido principalmente al tratamiento con drogas inmunosupresoras (como ciclosporina A [CsA] y esteroides). En estos pacientes, los fármacos hipolipemiantes se comenzaron a utilizar ampliamente, en especial los inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa (estatinas). Tanto la CsA como la mayoría de las estatinas son sustratos para la enzima CYP3A4, por lo que pueden producirse interacciones bilaterales entre ambos agentes farmacológicos. Sin embargo, los resultados de diversos estudios muestran que las estatinas no inducen un incremento clínicamente relevante en la exposición sistémica a la CsA. Por otro lado, el tratamiento con CsA provoca un aumento de varias veces en la exposición sistémica de todas las estatinas. No es probable que el mecanismo de esta interacción se deba a la inhibición del metabolismo de la CYP3A4, pero se sospecha que la CsA interfiere con el transporte de las estatinas en el organismo. Otros agentes hipolipemiantes, como los derivados del ácido fibrótico, los aceites de pescado y los que provocan el secuestro de sales biliares no interactúan con la farmacocinética de la CsA, pero existen informes que indican que tanto el probucol como el orlistat reducen la biodisponibilidad de la CsA a un nivel importante desde el punto de vista clínico.

toxicidad muscular, rabdomiólisis e insuficiencia renal en los pacientes a quienes se les administran simultáneamente.<sup>4,5</sup> Por otro lado, los cambios en la farmacocinética de la CsA podrían provocar una disminución del nivel de inmunosupresión deseado (por inducción del metabolismo de la CsA) o efectos adversos como nefrotoxicidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa y dislipidemia (por inhibición del metabolismo de la CsA).<sup>6</sup>

La mayoría de los trabajos que presentan información acerca del tratamiento simultáneo con CsA y diferentes estatinas no fueron diseñados para investigar las interacciones farmacocinéticas, pero sí para elucidar el efecto hipolipemiente, la seguridad o ambos. Hasta ahora, se informaron principalmente las concentraciones de CsA en el valle y no los valores del área bajo la curva de concentración *versus* tiempo (ABC), los cuales son más relevantes para la evaluación de las interacciones farmacocinéticas. En consecuencia, el valor de estos trabajos con respecto a los perfiles farmacocinéticos es limitado. También es importante estar al tanto de que los pacientes trasplantados reciben, por lo general, diversas drogas, por lo cual existe el potencial de interacciones farmacocinéticas múltiples. Por lo tanto, resulta difícil aportar una interpretación clínicamente importante de estos estudios. Sin embargo, en la presente revisión, la cual es una actualización de un trabajo previo,<sup>7</sup> se aplicaron todos los estudios que evaluaron las interacciones entre la CsA y los agentes hipolipemiantes, a pesar de que el objetivo primario no siempre fue la interacción farmacológica entre ellos.

## Estatinas

El metabolismo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina se realiza principalmente a través del citocromo P4503A (CYP3A),<sup>8-10</sup> mientras que la cerivastatina se metaboliza mediante CYP3A4 y CYP2C8.<sup>11</sup> La pravastatina se metaboliza en parte por CYP3A4 pero está sujeta a diferentes reacciones de conjugación,<sup>12,13</sup> y cerca del 10% de una dosis oral se excreta por la orina sin sufrir cambios metabólicos.<sup>14</sup> La fluvastatina es sustrato de CYP3A4 pero su metabolismo primario es a través de CYP2C9.<sup>15,16</sup> Las estatinas más nuevas, como rosuvastatina y pitavastatina, presentan un perfil farmacocinético más semejante al de pravastatina y fluvastatina, es decir que son sustratos de CYP2C en vez de CYP3A y la eliminación de los compuestos no metabolizados se realiza por vía urinaria.

Debido a que la CsA se metaboliza principalmente a través del CYP3A es probable que, en teoría, se produzcan interacciones farmacocinéticas bilaterales con la mayoría de las estatinas. Sin embargo, los datos actuales sugieren que el metabolismo de todas las estatinas está afectado por el empleo simultáneo de CsA. No obstante, uno de los problemas con la mayoría de estos estudios es que carecen de un grupo control apropiado que no reciba CsA. Por ello, la exposición sistémica de las estatinas en pacientes tratados con CsA se compara, históricamente, con controles sanos.

Diversas drogas metabolizadas a través de CYP3A4 son además sustratos de transporte facilitado, por ejemplo a través de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP).<sup>17</sup> En consecuencia, el incremento en la exposición sistémica a las estatinas cuando se administran simultáneamente con CsA puede deberse tanto a las interacciones mediadas por diferentes proteínas de transporte o a través de la inhibición del metabolismo de CYP3A, como a una combinación de ellas. Sin embargo, no existen datos disponibles que avalen con firmeza que la CsA inhiba el metabolismo de CYP3A en forma clínicamente relevante. De hecho, informaciones actuales indican que la CsA induce la actividad intestinal de CYP3A4, sin interferir con la actividad hepática de este citocromo.<sup>18</sup> Es interesante el hecho de que la actividad de la glicoproteína P (P-gp) se redujo tanto en el intestino como en el hígado en este estudio, lo que indica que el efecto de la CsA sobre la farmacocinética de las estatinas probablemente esté menos vinculado con la inhibición del metabolismo de CYP3A y más probablemente relacionado con las interacciones a nivel de los transportadores.

Al considerar las interacciones de las estatinas sobre la farmacocinética de la CsA debería destacarse que ésta presenta una elevada unión a las lipoproteínas en el plasma y que el efecto hipolipemiante general del tratamiento con estatinas puede alterar la fracción libre del agente inmunosupresor. Akhlaghi y col.<sup>19</sup> investigaron el efecto de la simvastatina y hallaron un incremento en la fracción libre de CsA cercano a un tercio.

### Efectos de las estatinas sobre la farmacocinética de la CsA

La interpretación general de los datos disponibles en la actualidad es que ninguna de las estatinas que se comercializan en la actualidad afecta la farmacocinética de la CsA en grado clínicamente relevante que no pueda ser monitorizado por los controles de rutina de los niveles de CsA. Esta afirmación resulta válida independientemente de si la estatina es metabolizada primariamente por CYP3A4 o no. La bibliografía no señala diferencias entre los distintos trasplantes de órganos sólidos. Pero con la excepción del riñón –y quizá también del corazón– son escasos los datos disponibles. Además, la mayoría de los trabajos publicados solamente informaron las concentraciones de CsA en su valle y el objetivo primario de la mayoría de las publicaciones fue el análisis de la eficacia hipolipemiante, de la seguridad general o de ambas. Al considerar estos estudios sin cambios significativos en las

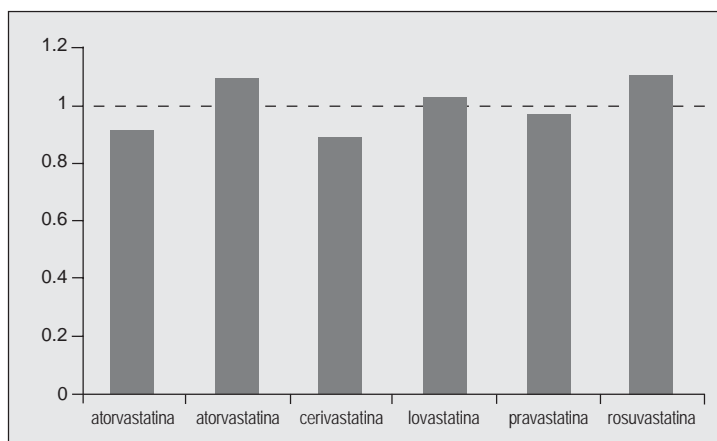


Figura 1. Relación del ABC de los niveles de ciclosporina A con tratamiento simultáneo con estatinas o sin estatinas en receptores de trasplantes de órganos sólidos.<sup>20-23,25</sup>

dosis de CsA empleadas durante el período de investigación y en aquellos que informan valores de ABC del agente inmunosupresor,<sup>20-25</sup> se presenta un cambio en la exposición sistémica de la CsA de aproximadamente  $\pm 10\%$  (figura 1). Sólo dos de estos trabajos detectaron cambios estadísticos significativos del ABC para la CsA. Taylor y col.<sup>25</sup> observaron un incremento del 9% ( $p = 0.04$ ), mientras que Åsberg y col. detectaron un descenso del 9.5% ( $p = 0.013$ ).<sup>21</sup>

### Efectos de la CsA en la farmacocinética de las estatinas

Una revisión de la bibliografía revela que la exposición sistémica de todas las estatinas es varias veces más alta en pacientes tratados con CsA.<sup>20-23,26-34</sup> La vía metabólica primaria (CYP3A, CYP2C) de las diferentes estatinas no parece ser importante para esta interacción, ya que esta última fue informada para todos los agentes hipolipemiantes estudiados. El principal inconveniente con la mayoría de los estudios de interacción es la falta de controles apropiados. Solamente un trabajo<sup>29</sup> comparó realmente la exposición sistémica de una estatina (lovastatina) en pacientes trasplantados que recibieron un régimen con CsA en comparación con receptores de órganos tratados con otro protocolo de inmunosupresión (azatioprina y prednisolona). En el estudio realizado por Gullestad y col.<sup>29</sup> se detectó también una tendencia hacia una mayor exposición de la estatina en pacientes con trasplante de corazón en comparación con los que recibieron trasplante renal, aunque en ningún otro trabajo se indicó que dicha exposición difiera entre receptores de trasplantes de diferentes órganos sólidos.

Resulta improbable que esta interacción se deba principalmente a la inhibición del metabolismo de CYP ya que esta vía metabólica no es capaz de discriminar las estatinas más propensas a interactuar. Además, no existen datos firmes en la bibliografía que avalen que la CsA inhiba la actividad de CYP3A4 en un grado relevante desde el punto de vista clínico, aunque lo opuesto sí fue informado.<sup>18</sup> La pravastatina parece ser la estatina menos afectada cuando se la administra simultáneamente con CsA. Olbritch y col.<sup>20</sup> informaron la falta de acumulación de este agente luego de 28 días de administración, mientras el ABC de lovastatina fue casi del doble luego del mismo período de uso en comparación con el primer día. Es posible que la eliminación más flexible de la pravastatina, con inclusión del metabolismo a través de CYP y de la excreción renal de droga no metabolizada o conjugada, limite la interacción potencial entre estos dos compuestos, al ser comparados con lovastatina.<sup>20</sup> En un estudio realizado *in vitro* se observó que las formas lactosas de atorvastatina, simvastatina y lovastatina inhibieron el transporte mediado por la glicoproteína P de forma dependiente de la dosis.<sup>35</sup> Sin embargo, no se evidenciaron inhibiciones importantes de esta glicoproteína con pravastatina, fluvastatina o con las formas ácidas de atorvastatina, simvastatina o lovastatina. Además,

en otro sistema *in vitro*, se halló que la atorvastatina inhibe el transporte mediado por la glicoproteína P.<sup>36</sup> La interacción con el transporte de esta glicoproteína puede, en consecuencia, ser una candidata parcial para el mecanismo de interacción entre CsA y al menos estas tres estatinas. Este hallazgo es además congruente con los descubrimientos de que la pravastatina (y quizá también la fluvastatina) puedan tener menor potencial para interferir con CsA. Además, en el resto del organismo pueden estar involucrados otros sistemas de transporte para las estatinas. Es interesante la observación de que la mayoría de las estatinas son transportadas por una molécula transportadora específica del hígado (OATP1B1 [organic anion transporter polypeptide], OAT2, OATP-C)<sup>23,37-40</sup> y que la atorvastatina es transportada *in vitro* por el cotransportador del ácido H<sup>+</sup>-monocarboxílico (MCT) en células CaCo-2. Además, se observó que la CsA inhibe, *in vitro*, el transporte de rosuvastatina y de cerivastatina mediante la OATP1B1.<sup>23,38,39</sup>

La inhibición del transporte de las estatinas hacia el hígado podría afectar su volumen de distribución y depuración y, en conjunto, estos cambios pueden explicar el incremento en la exposición sistémica que se observa *in vivo*. En primer lugar, debido a que las estatinas son principalmente distribuidas hacia el hígado, la restricción del transporte hacia ese órgano podría dar como resultado una disminución significativa del volumen de distribución, lo que provocaría un aumento en su concentración plasmática. Además, la disminución del transporte de las estatinas hacia el hígado podría disminuir su depuración mediante la reducción de la biodisponibilidad de las enzimas encargadas de la metabolización y/o por la inhibición de su excreción en la bilis. En segundo lugar, y de acuerdo con lo descrito previamente por Olbritch y col.,<sup>20</sup> otro hallazgo interesante es que, aunque la exposición sistémica de las estatinas está varias veces aumentada en pacientes trasplantados tratados con CsA, el efecto hipolipemiente no se incrementa de manera proporcional. En concordancia con este dato, no se detectó que la atorvastatina induzca un efecto hipolipemiente significativamente diferente en pacientes trasplantados de riñón en comparación con los controles históricos, aun cuando el ABC<sub>0-24</sub> del ácido de atorvastatina activo fue ocho veces mayor.<sup>21,26</sup> Esto es coherente con una supuesta inhibición de la captación hepática de la atorvastatina por la CsA, lo que reduce las concentraciones de la estatina activa en el sitio de acción farmacodinámica, es decir, la enzima HMG-CoA reductasa en el hígado.

#### Derivados del ácido fibrico

Las propiedades farmacocinéticas del ácido fibrico (fibratos) fueron revisadas por Millar y Spence.<sup>42</sup> Algunos informan sobre una interacción entre la CsA y los fibratos, pero solamente se determinaron las concentraciones en el valle. Pisati y col.<sup>43</sup> trataron 40 pacientes con trasplante de riñón con gemfibrozil durante varios meses y ni la dosis ni las concentraciones mínimas de CsA cambiaron en grado significativo. Tampoco se hallaron cambios en las concentraciones mínimas de CsA en un estudio que incluyó 48 pacientes con trasplante de corazón tratados con este mismo fibrato.<sup>44</sup> Sin embargo, Fehrman-Ekholm y col.<sup>45</sup> observaron que los niveles de CsA fueron menores en personas receptoras de un trasplante renal cuando se las trató con gemfibrozil. También se detectaron concentraciones de CsA en el valle significativamente menores en pacientes con trasplante de corazón que recibieron fenofibrato,<sup>46</sup> aunque otro informe no detectó cambios en los niveles de este agente inmunosupresor cuando se administró simultáneamente con fenofibrato en este grupo de pacientes.<sup>47</sup>

#### Drogas secuestrantes de ácidos biliares

Según las propiedades químicas de la CsA, las interacciones directas y significativas no son esperables, y algunos trabajos avalan esta afirmación. Jensen y col.<sup>48</sup> investigaron el efecto de 4 g de colestiramina administrados al mediodía en una única dosis sobre los niveles de CsA en seis pacientes trasplantados renales. Ni las concentraciones mínimas ni el ABC

de la CsA resultaron afectados de manera significativa, aunque el ABC se incrementó numéricamente en cerca del 10%. En los estudios de Pflugfelder y col.<sup>44</sup> y de Keogh y col.<sup>49</sup> no se detectaron cambios significativos en los niveles de CsA.

#### Probuco

En la bibliografía existen datos que señalan que el probuol inhibe la absorción de CsA, aunque el mecanismo no es claro. Gallego y col.<sup>50</sup> realizaron un estudio de suspensión en diez pacientes con trasplante renal. Luego de un período de cinco semanas en tratamiento estable, el probuol se suspendió durante las siguientes cinco semanas. Las concentraciones de CsA en el valle fueron significativamente menores durante la administración simultánea de probuol. Además, Wakasugi y col.<sup>51</sup> informaron varios casos con niveles sanguíneos más bajos de CsA (aproximadamente la mitad) cuando la CsA y el probuol se administraron conjuntamente. Un estudio efectuado en ratas apoya estos hallazgos, y la interferencia con la absorción de CsA podría ser la causa de la interacción.<sup>52</sup> En este estudio *in vitro*, el probuol indujo una reducción del 30% en el ABC para la CsA cuando esta última se administró por vía oral, pero no hallaron efectos cuando fue administrada por vía intravenosa o en un intervalo de tiempo diferente. En ese trabajo no se encontraron cambios en la vida media de eliminación ni en el volumen de distribución. Recientemente, un trabajo en células CaCo-2 realizado por los mismos investigadores indicó que la P-gp no está involucrada en esta interacción.<sup>53</sup>

#### Aceites de pescado

El aceite proveniente de pescados de agua fría posee un contenido elevado de ácidos grasos poliinsaturados. Debido a que la CsA es altamente lipofílica, la interacción con el aceite de pescado es teóricamente posible. Diversos estudios en los que se administró este aceite en pacientes con trasplante de riñón muestran que no afecta los niveles de CsA de manera diferente de lo que provoca el aceite de coco.<sup>54,55</sup> Sin embargo, en un trabajo se detectaron niveles de CsA en el valle significativamente más elevados en personas receptoras de injertos renales que recibieron aceite de pescado.<sup>56</sup> No obstante, todos estos trabajos se realizaron con la preparación antigua de CsA, pero debido a que la nueva preparación preconcentrada microemulsionable es menos dependiente de las grasas presentes en la dieta y de los ácidos biliares para su absorción,<sup>76</sup> el efecto del aceite de pescado es probablemente menor –si en realidad existe– con la nueva formulación de CsA.

#### Orlistat

El orlistat disminuye la absorción de las grasas mediante la inhibición de las lipasas gastrointestinales y tiene una biodisponibilidad baja (3%). Es posible que exista una interacción en la absorción con la CsA ya que ésta es dependiente de la absorción de los lípidos, en especial con la formulación antigua. Hasta el momento son seis los informes de casos publicados, tanto en receptores de trasplante de corazón como de riñón. Nägele y col.<sup>58</sup> observaron una marcada reducción del ABC para la CsA (cuando se empleó la formulación antigua), de 2 832  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  a 700  $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$  cuando se coadministró con orlistat. Además, Le Beller y col.<sup>59</sup> demostraron efectos similares cuando se evaluó la preparación anterior de CsA, y la concentración mínima de este agente fue de la mitad durante el tratamiento con orlistat. En este paciente produjo el cambio a la formulación más nueva de CsA y, aparentemente, el efecto del orlistat disminuyó. Sin embargo, Schnetzler y col.<sup>60</sup> informaron un caso de interacción clínicamente importante con la formulación de CsA microemulsionable. En este paciente, la concentración de CsA en el valle disminuyó en más de la mitad. Erraste y col.<sup>61</sup> describen dos casos en los cuales las concentraciones de CsA en forma de preparación microemulsionada disminuyen casi a la mitad en receptores de trasplante renal durante el tratamiento simultáneo con orlistat. En uno de estos casos se observó una reducción posterior de su función renal, y los

autores especulan que podría existir una vinculación con el descenso transitorio en la inmunosupresión. También se observó que el orlistat pudo disminuir las concentraciones de CsA en el valle en otro paciente con trasplante de riñón a pesar de que la administración de las dos drogas estuvo separada por un tiempo de dos horas.<sup>62</sup> Estos seis informes de casos indican que el orlistat puede interactuar con la absorción de CsA en forma relevante desde el punto de vista clínico. Un estudio aleatorizado y de diseño transversal realizado en 30 voluntarios sanos avala la hipótesis de la interacción en la absorción entre estos dos agentes.<sup>63</sup> La separación de la administración de estos compuestos por tres horas no alteró los resultados.

### Conclusión

Debido a que la CsA tiene un índice terapéutico estrecho en receptores de trasplantes de órganos sólidos es importante tener en cuenta todas las potenciales interacciones farmacocinéticas que pueden alterar su disponibilidad sistémica. Las estatinas son las drogas hipolipemiantes más utilizadas y los estudios de interacción con los diferentes miembros de esta familia no mostraron cambios de relevancia clínica en las concentraciones plasmáticas de CsA. Según los estudios que determinaron los valores mínimos de agente inmunosupresor, parece que el probucol puede llegar a reducir a la mitad la exposición a la CsA cuando se administran simultáneamente, lo cual fue avalado por estudios experimentales realizados *in vitro*. También se vio, en tres informes de casos, que el orlistat reduce la exposición sistémica a la CsA en más del 50%. La bibliografía es contradictoria en cuanto a los efectos de los fibratos sobre la farmacocinética de la CsA, y que se informaron niveles plasmáticos de esta última francamente alterados o sin cambios. Sin embargo, en esos trabajos sólo se evaluó la concentración mínima, por lo cual no pueden obtenerse conclusiones a partir de estas investigaciones. Debido a las propiedades químicas de las resinas, se anticipa que no existen interacciones con CsA y la bibliografía avala

esta afirmación. Los aceites de pescado tampoco parecen presentar interacciones significativas, al menos con la formulación antigua de CsA.

Las estatinas fueron las únicas drogas estudiadas en cuanto a la interacción inversa, es decir, la interacción de la CsA con la farmacocinética de los agentes hipolipemiantes. Ya que muchas de las estatinas y la CsA son metabolizadas por el CYP3A4 se especula que existe una posible interacción entre estos agentes. Se investigaron todas las estatinas disponibles para la detección de estas interacciones y con todas ellas se encontraron exposiciones sistémicas significativas en pacientes tratados con CsA. La fluvastatina, que no se metaboliza a través del CYP3A4, y pravastatina, cerivastatina y rosuvastatina presentan vías de eliminación diferentes. En consecuencia, es improbable que la interacción de la CsA sobre la farmacocinética de las estatinas sea provocada por la inhibición del metabolismo mediado por el CYP3A4. Con respecto a este punto, debe destacarse que con el tacrolímús no se observan interacciones de importancia clínica con el empleo de atorvastatina en dosis terapéuticas.<sup>84</sup> Los estudios experimentales e *in vitro* podrían indicar que esta interacción se debe, al menos en parte, a la interacción con el transporte en el hígado. Tanto el mecanismo de la interacción a través del transporte como del metabolismo son posibles, pero su contribución a la interacción general puede ser diferente entre las distintas estatinas.

El autor no manifiesta «conflictos de interés».

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



Más información en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): dirección de correspondencia, otros datos del autor, bibliografía completa y *full text*.

### Bibliografía

- Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57:307-313.
- Wierzbicki AS. The role of lipid lowering in transplantation. *Int J Clin Pract* 1999; 53:54-59.
- Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grönhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2024-2031.
- Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; 35:1096-1107.
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:288-295.
- Jardine A. Assessing cardiovascular risk profile of immunosuppressive agents. *Transplantation* 2001; 72:S581-S588.
- Åsberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003; 63:367-378.
- Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998; 80:1-34.
- Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B, Liu L, Yu X, Zhao JJ, Slaughter DE, Arison BH, Vyas KP. In vitro metabolism of simvastatin in humans [SBT]identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1191-1199.
- Malinowski JM. Atorvastatin: a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55:2253-2267; quiz 2302-2253.
- Mück W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs* 1998; 56:15-23.
- Jacobsen W, Kirchner G, Hallensleben K, Mancinelli L, Deters M, Hackbarth I, Benet LZ, Sewing KF, Christians U. Comparison of cytochrome P-450-dependent metabolism and drug interactions of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors lovastatin and pravastatin in the liver. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:173-179.
- Jacobsen W, Kirchner G, Hallensleben K, Mancinelli L, Deters M, Hackbarth I, Baner K, Benet LZ, Sewing KF, Christians U. Small intestinal metabolism of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor lovastatin and comparison with pravastatin. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291:131-139.
- Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue-selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29:239-243.
- Fischer V, Johanson L, Heitz F, Tullman R, Graham E, Baldeck JP, Robinson WT. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1999; 27:410-416.
- Scripture CD, Pieper JA. Clinical pharmacokinetics of fluvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:263-281.
- Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption: combined role of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:159-168.
- Bramow S, Ott P, Thomsen Nielsen F, Bangert K, Tygstrup N, Dalhoff K. Cholestasis and regulation of genes related to drug metabolism and biliary transport in rat liver following treatment with cyclosporine A and sirolimus (Rapamycin). *Pharmacol Toxicol* 2001; 89:133-139.
- Lemahieu WP, Maes BD, Verbeke K, Vanrenterghem Y. CYP3A4 and P-glycoprotein activity in healthy controls and transplant patients on cyclosporin vs. tacrolimus vs. sirolimus. *Am J Transplant* 2004; 4:1514-1522.
- Akhlaghi F, McLachlan AJ, Keogh AM, Brown KF. Effect of simvastatin on cyclosporine unbound fraction and apparent blood clearance in heart transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:537-542.

## Papelnet SIIC

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

Las versiones completas de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de agosto de 2006 en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



### a - La función de los dadores de óxido nítrico en la prevención de la reestenosis luego de la intervención coronaria percutánea



Jochen Wöhrle, Columnista Experto de SIIC

Institución: University of Ulm, Department of Internal Medicine II, Ulm, Alemania

La aparición de reestenosis es la principal limitación de las intervenciones coronarias percutáneas que reducen el éxito a largo plazo. El proceso de reestenosis es un mecanismo multifactorial que incluye el tono vascular, la hemostasis, el metabolismo lipídico, las células, el crecimiento celular, la migración celular, las reacciones inflamatorias y las interacciones con las plaquetas. Los dadores de óxido nítrico (ON) influyen sobre esos mecanismos y claramente demostraron propiedades antirreestenóticas en varios experimentos con animales. En estudios clínicos, la administración oral de compuestos liberadores de ON que no inducen el fenómeno de tolerancia, como la molsidamina, no redujo la frecuencia de reestenosis luego de la angioplastia coronaria. La falta de eficacia se debe a las concentraciones plasmáticas sistémicas alcanzables de ON, las cuales claramente estuvieron por debajo de los niveles efectivos en pruebas con animales. Algunas preparaciones recientes, como nuevas drogas liberadoras de ON en mayores concentraciones, la liberación local de ON por *stents* coronarios recubiertos o la combinación con sustancias de efectividad probada como el paclitaxel parecen ser muy prometedores.



Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/145.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/145.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas



### b - Rosuvastatina, un nuevo inhibidor de la HMG-CoA reductasa para el tratamiento de la hipercolesterolemia

James J. Nawarskas, Columnista Experto de SIIC

Institución: College of Pharmacy, University of New Mexico, Albuquerque, EE.UU.

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) se transformaron en los fármacos de primera elección para muchos pacientes con dislipidemias en virtud de su excelente tolerabilidad y eficacia sobre los parámetros lipídicos. La rosuvastatina es la estatina más reciente y posee varias características favorables, como baja liposolubilidad, poca tendencia a las interacciones farmacológicas con el citocromo P450 y una potencia hipolipemiente superior, comparada con otras estatinas. La rosuvastatina fue estudiada en dosis de 1 a 80 mg. En los ensayos clínicos comparados, la rosuvastatina en dosis de 10 a 40 mg/día mostró disminuir el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en un grado significativamente superior al obtenido por atorvastatina, pravastatina y simvastatina, cuando son administradas en dosis equivalentes. Además, la rosuvastatina ejerce acciones benéficas sobre otros parámetros lipídicos como el

colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y los triglicéridos. Este fármaco puede causar toxicidad muscular, renal y hepática, aunque no se vio que estas y otras reacciones adversas se presenten con mayor frecuencia con la rosuvastatina en comparación con las otras estatinas, cuando se la utiliza a las dosis aprobadas. Se desconocen los efectos de la rosuvastatina sobre la morbilidad y la mortalidad, los que en la actualidad están siendo analizados. En este artículo se repasan las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de esta nueva estatina.



Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/146.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/146.htm)  
Extensión aproximada: 23 páginas

### c - Mecanismos celulares y moleculares subyacentes de las arritmias cardíacas inducidas por drogas y asociadas con la prolongación del intervalo QT

Charles Antzelevitch, Columnista Experto de SIIC

Institución: Masonic Medical Research Laboratory, Utica, EE.UU.

La prolongación del intervalo QT en ocasiones se asocia con *torsade de pointes* (TdP), arritmias que ponen en riesgo la vida, que se desarrollan como consecuencia de la amplificación de heterogeneidades eléctricas propias del miocardio ventricular. Estas existen debido a las diferencias en el tiempo de repolarización de los tres tipos celulares predominantes que conforman el miocardio ventricular, las que dan origen a gradientes de voltaje transmural y a una dispersión de la repolarización responsable del registro de la onda T en el electrocardiograma (ECG). Las drogas y los trastornos que reducen la corriente de repolarización neta producen una prolongación preferencial del potencial de acción de la célula M y de esta forma amplifican la dispersión espacial intrínseca de la repolarización, lo que crea el sustrato para la reentrada. El resultado es la prolongación del intervalo QT, ondas T anormales y la aparición de taquicardia ventricular polimórfica por reentrada que muestra características de TdP. Estos trastornos también predisponen a extrasístoles inducidas por posdespolarizaciones tempranas de las células M y las fibras de Purkinje, las cuales se cree desencadenan los episodios de TdP. Una reducción de la corriente de repolarización neta, de esta manera, aporta el sustrato y el mecanismo desencadenante para el inicio de la arritmia por reentrada que se cree yace en la TdP. Los agentes que prolongan el intervalo QT pero que no incrementan la dispersión transmural de la repolarización, como pentobarbital sódico, amiodarona y ranolazina, por lo general no inducen TdP. Los datos disponibles sugieren que el problema principal tanto en los síndromes congénitos y adquiridos de QT prolongado no es el alargamiento del intervalo QT, sino la dispersión de la repolarización que habitualmente acompaña su prolongación.



Artículo completo: [www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/147.htm](http://www.siic.info/trabajosdistinguidos/factoresderiesgo/51/147.htm)  
Extensión aproximada: 11 páginas

## Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

### 3 - Relación entre Edad, Presión Arterial, Colesterol Sérico y Hábito de Fumar con Riesgo de Muerte por Cardiopatía Isquémica Típica y Atípica en las Cohortes Europeas del Seven Countries Study

Menotti A, Lanti M, Nedeljkovic S y colaboradores

Association for Cardiac Research, Roma, Italia

[The Relationship of Age, Blood Pressure, Serum Cholesterol and Smoking Habits with the Risk of Typical and Atypical Coronary Heart Disease Death in the European Cohorts of the Seven Countries Study]

International Journal of Cardiology 106(2):157-163, Ene 2006

*En personas mayores se pueden producir, con cierta frecuencia, manifestaciones atípicas de cardiopatía isquémica, como insuficiencia cardíaca, arritmias crónicas o bloqueos a distinto nivel, que no tendrían asociación significativa con los niveles previos de colesterol.*

El concepto de cardiopatía isquémica (CI) involucra una enfermedad cardíaca como consecuencia de la aterosclerosis de las arterias coronarias y sus complicaciones. Tradicionalmente, el diagnóstico de CI se realiza en presencia de una o más manifestaciones de enfermedad cardíaca, incluidas muerte súbita (MS), infarto de miocardio (IAM), angina de pecho y sus variaciones y otros eventos isquémicos. Sin embargo, con frecuencia, el diagnóstico también se efectúa en presencia de arritmias graves, bloqueos auriculoventriculares, bloqueos intraventriculares e insuficiencia cardíaca, cuando se pueden excluir otras etiologías, y si esas manifestaciones no son precedidas ni acompañadas de las manifestaciones típicas descritas previamente. Durante la historia natural de la CI, un paciente puede sufrir una o más de esas manifestaciones, o aun todas, y la asignación de la causa de muerte puede estar influida por la última condición que se manifestó.

Durante el seguimiento de los participantes del *Seven Countries Study* se obtuvo un registro completo con las causas de muerte en 10 de los 13 grupos europeos. En un total de 7 047 hombres, se produjeron 5 204 muertes, de las cuales 1 812 fueron atribuidas a CI. Sin embargo, dentro de esta amplia categoría de CI, los casos se clasificaron como «CI típica» y «CI atípica».

El propósito de este análisis fue estudiar la relación de la edad y de tres factores de riesgo mayores con esos dos criterios principales fatales. La hipótesis nula fue que esas relaciones no son diferentes.

#### Material y métodos

El análisis incluyó 10 grupos registrados entre 1959 y 1964 en 5 países europeos en el *Seven Countries Study* de enfermedades cardiovasculares (ECV), en el cual fue posible obtener un registro completo de mortalidad y causa de muerte durante un seguimiento de 35 años. Los 10 grupos estuvieron conformados por hombres de 40 a 59 años al momento de la inclusión, provenientes de poblaciones rurales de Finlandia (2 grupos), Italia (2 grupos), Grecia (2 grupos) y Serbia (ex Yugoslavia, 1 grupo). Otra muestra provino de Zutphen, una pequeña ciudad comercial en los Países Bajos; otro grupo se constituyó por integrantes de una gran cooperativa agroindustrial de Zrenjanin, Serbia, y otra por participantes provenientes de la Universidad de Belgrado, Serbia.

Los criterios principales de valoración se denominaron arbitrariamente CI típica y CI atípica. La CI típica incluyó eventos fatales clasificados como IAM o MS de probable origen coronario y otras muertes en las que se mencionaba la isquemia miocárdica. Se consideraron MS los casos de muerte inesperada que sucedieron dentro de las 2 horas del comienzo de los síntomas, luego de una exclusión razonable de otras causas posibles, como otras enfermedades cardíacas. La CI atípica incluyó eventos fatales manifestados como insuficiencia cardíaca crónica, arritmias crónicas o bloqueos cardíacos, sin antecedentes o mención de angina de pecho, IAM o isquemia aguda u otras cardiopatías con etiologías definidas.

Entre los motivos de exclusión prevalecieron la ECV de origen aterosclerótico (CI), enfermedades cerebrovasculares o vasculopatía periférica de cualquier gravedad) y los casos en que no se contaba con información referente a los factores de riesgo.

#### Resultados

La tendencia geográfica en la incidencia de CI típica disminuyó notablemente de norte a sur, con la excepción de Serbia, cuya incidencia fue mayor que la de Italia y cercana a la de los Países Bajos. La incidencia de muerte por CI atípica fue diferente y casi inversa, la mayor incidencia correspondió a Serbia. La proporción de muerte por CI atípica sobre todas las muertes por CI (típicas más atípicas) fue baja en Finlandia y aumentó de norte a sur. En general, se observó una relación inversa a través de las áreas geográficas en los eventos fatales entre CI típica y atípica.

En los cinco países, la edad promedio de muerte por CI típica fue más baja que para la CI atípica, con una diferencia en el promedio de edad, al momento del fallecimiento, de 4 años. Además, para la CI típica, la edad al deceso fue más baja donde la incidencia de mortalidad fue mayor.

La edad al ingreso fue significativamente mayor para aquellos que murieron de CI atípica que para los que murieron de CI típica. La edad produjo coeficientes sumamente significativos y un considerable índice de riesgo (HR) con intervalos de confianza que no incluyeron 1.00 en todas las áreas y para ambos tipos de muerte por CI. Sin embargo, los coeficientes para la edad fueron definitivamente mayores para la CI atípica que para la CI típica en todos los modelos.

Los coeficientes para presión arterial sistólica (PAS) fueron estadísticamente significativos tanto para CI típica como atípica en todos los modelos, con intervalos de confianza que no incluyeron 1.00. Los coeficientes para colesterol sérico en modelos para muertes por CI típica fueron positivos y estadísticamente significativos, tanto en el norte como en el sur y en el grupo total. Los coeficientes para colesterol sérico en modelos de CI atípica fueron pequeños e inversos y estadísticamente significativos en los grupos del sur y en el grupo total.

Los coeficientes para hábito de fumar fueron positivos y estadísticamente significativos en todos los modelos, excepto para CI atípica en el norte, donde fue inverso con intervalos de confianza que incluyeron 1.00.

El coeficiente de la edad fue mayor para CI atípica que para CI típica y la diferencia fue estadísticamente significativa. Los coeficientes para PAS y colesterol fueron mayores en el modelo de CI típica que en el modelo de CI atípica. El coeficiente para tabaquismo fue mayor para la CI atípica, pero no alcanzó significado estadístico.

Las relaciones dosis-respuesta para edad y colesterol sérico fueron totalmente diferentes entre la CI típica y atípica, mientras que para PAS y tabaquismo fueron sólo levemente diferentes. En particular, el riesgo relativo al incremento en los niveles séricos de colesterol divergió entre CI típica y atípica. El

riesgo del aumento de la edad fue mayor para las edades más bajas al ingreso pero similar para las edades mayores al ingreso.

### Discusión

La incidencia de muerte debida a CI típica fue mayor en el norte de Europa y menor en el sur, y sucedió lo inverso para la CI atípica. La edad, la PAS y el hábito de fumar fueron predictores poderosos para CI típica y atípica, aunque la relación con la edad fue definitivamente más fuerte para la CI atípica.

El principal hallazgo de este estudio señala que el nivel de colesterol sérico fue un predictor importante para casos fatales de CI típica pero no para CI atípica. La razón para este hallazgo no se conoce y no se puede excluir un error metodológico debido a que parte de los casos de CI atípica pueden haber sido mal clasificados.

Otra característica de la CI atípica fue la mayor edad a la muerte en comparación con los eventos de la CI típica. Esto puede sugerir que la historia natural de la CI atípica evoluciona más lentamente y es más común en hombres ancianos que al ingreso no tienen niveles elevados de colesterol. La edad también tuvo una asociación más estrecha con las muertes por CI atípica que por CI típica.

Se observó un marcado incremento en los niveles de colesterol sérico en Serbia durante el período de seguimiento y en el exceso documentado en la incidencia de muertes por CI. Este fenómeno se puede deber a un cambio en los niveles de colesterol en la población completa, pero esto no niega la posibilidad de un riesgo extra para muerte por CI atípica para aquellos cuyos niveles basales de colesterol fueran más bajos. En un análisis previo que utilizó los 16 grupos del *Seven Countries Study*, con un seguimiento de 25 años, los autores llegaron a conclusiones similares con una relación nula del colesterol con las muertes por CI atípica.

Un hallazgo similar, aunque basado en un enfoque diferente, es la falta de correlación entre el colesterol sérico y los casos de insuficiencia cardíaca observada en el estudio Framingham.

### Conclusiones

El análisis de este estudio sugiere que la muerte como consecuencia de una enfermedad cardíaca, manifestada solamente como insuficiencia cardíaca o arritmias crónicas o bloqueos, sucede, en promedio, en personas mayores que aquellas con CI típica. Por otro lado, se encontró que no tiene asociación significativa con los niveles previos de colesterol sérico y puede representar una enfermedad distinta, la cual puede no ser necesariamente clasificada como CI.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06314005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06314005.htm)

## 4 - Factores Socioeconómicos y Enfermedad Cardiovascular. A Propósito de la Confección de Guías de Prevención

Colomina M

Comité de Epidemiología y Prevención de la Federación Argentina de Cardiología

[Factores Socioeconómicos y Enfermedad Cardiovascular. A Propósito de la Confección de Guías de Prevención]

Revista de la Federación Argentina de Cardiología  
34(2):235-248, Abr 2005

---

*Con el fin de evitar la «epidemia» cardiovascular esperada para 2020, es fundamental contar en los próximos años con datos propios acerca de la relación entre los factores socioeconómicos y la enfermedad cardiovascular.*

---

Los factores socioeconómicos (FSE) forman parte de un grupo heterogéneo de factores, entre los cuales se incluyen estrés, depresión y otros trastornos de la personalidad llamados genéricamente factores psicosociales (FPS), e integran la amplia base de la pirámide de factores de riesgo cardiovascular. Existe una relación inversa entre FSE y mortalidad global, que se extiende a la morbilidad cardiovascular, principalmente coronaria.

El estudio *Interheart* sitúa los FPS en el tercer lugar en la génesis del infarto agudo de miocardio, por encima de la hipertensión arterial y la diabetes.

El autor considera que los FSE forman un complejo con identidad suficiente para ser reconocido como un tópico aparte dentro de una temática que podría redefinirse como factores psicosocioeconómicos. La población de nivel socioeconómico más bajo muere más tempranamente que la de mayores recursos.

Padecimientos como estrés crónico, ansiedad y depresión serían la resultante y a la vez el nexo entre las condiciones de desigualdad socioeconómica y muchos de los padecimientos sumamente prevalentes en los estratos sociales más bajos.


Las hipótesis fisiopatológicas serían una insuficiencia del sistema nervioso parasimpático en respuesta a factores estresantes sociales que ligarían los FSE con mayor mortalidad y morbilidad, la alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, la alteración de la biología molecular de células «clave» y mecanismos socioambientales que actúan desde la niñez temprana promoviendo patrones conductuales y psicosociales más adversos.

La evidencia actual se sustenta en estudios generados mayoritariamente en países desarrollados y la información proveniente de países subdesarrollados es demasiado escasa para producir conclusiones valaderas.

### Antecedentes en las guías

El autor opina que la cardiología preventiva, al hacer omisión de los FSE, ha incurrido en un sistemático sesgo en la elaboración de consensos, tablas e índices de riesgo.

La guía británica no incluye los FSE como factores de riesgo y no provee recomendaciones al respecto. La guía europea de 1998 menciona los factores psicosociales como elementos estresantes ambientales y patrones de comportamiento interactuantes en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular (ECV) y frecuentemente coexistentes con condiciones socioeconómicas desfavorables. Sólo contempla la asistencia psicológica y psiquiátrica (para ansiedad y depresión) como parte de la prevención secundaria y tendiente a superar conductas y estados como el hábito de fumar y la obesidad. La actualización del 3<sup>th</sup> *Joint Task Force* de la *European Society of Cardiology* de 2003 reconoce el carácter independiente de los factores psicosociales, pero no individualiza en tópico aparte los factores socioeconómicos. La *Task Force* N° 3 (*Getting results: who, where, and how?*) de la 33<sup>a</sup> Conferencia de Bethesda (*Preventive Cardiology: how can we do better?*)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

plantea la necesidad de programas de promoción y educación sanitaria en escuelas, lugares de trabajo y comunidades específicas, entre otros, pero no enfoca la cuestión socioeconómica ni le da ningún tratamiento especial. El proyecto SCORE no hace mención de los FSE. La reciente revisión de la *American Heart Association* (AHA) tampoco aborda el tema. Lo mismo sucede con las Guías Prácticas de la Fundación Interamericana del Corazón (IAHF) en Prevención Primaria y Secundaria, Uso de AAS y Enfermedad Cardiovascular (ECV) en la Mujer, publicadas en 2003.

El autor opina que los FSE cumplen los criterios para demostrar asociación epidemiológica con la ECV. Existe suficiente información de una relación inversa entre ECV y algunos indicadores de nivel socioeconómico (INS): nivel de educación, clase ocupacional, nivel de ingresos, patrimonio, escaso poder de decisión laboral, conflictos en el área laboral, desocupación crónica, aislamiento social, ausencia de apoyo afectivo, residencia en lugares carenciados y falta de vivienda. Los grupos sociales más vulnerables son los menos proclives a recibir las recomendaciones y cuidados provenientes de las guías.

De manera un tanto paradójica, la mayor parte de la información sobre FSE proviene de estudios epidemiológicos de los países del primer mundo. Se observa que la mortalidad es mayor en las personas de clase ocupacional y nivel de educación más bajos, tanto en hombres como en mujeres.

En los llamados países en desarrollo las muertes por causa cardiovascular tienden a ocurrir una o dos décadas antes que en los países occidentales; cerca de la mitad se produce antes de los 70 años mientras que sólo un quinto ocurre antes de esta edad en los occidentales. En los países desarrollados la diferencia promedio en la expectativa de vida entre los polos sociales es de 10 años.

Para 2020 se espera un incremento descomunal en la mortalidad por causa cardiovascular en los países en desarrollo, que pasaría del 25% al 40% de la mortalidad global tomando en cuenta 1990 como punto de partida.

#### **FSE como determinantes de enfermedad vascular**

Si se lograra comprobar que el bajo peso al nacer es realmente un factor de riesgo, las condiciones de pobreza en los países en vías de desarrollo hasta hace pocos años podrían contribuir a explicar el rápido aumento actual de la enfermedad coronaria. Los denominados «nuevos» factores de riesgo coronario, como la hiperhomocisteinemia, no tienen el peso suficiente como para ser posibles causantes de diferencias o tendencias entre países, y no cabe esperar que tengan más que un papel complementario en los cambios observados en los países en vías de desarrollo.

Los promedios de expectativa de vida del Reino Unido están cercanos a los diez años de ventaja para las clases más pudientes, equidistantes entre el promedio de la Unión Europea (7 años) y de EE.UU. (14 años). La probabilidad de morir en el primer año de vida para un niño nacido en zonas carenciadas duplica la de uno nacido en zonas más ricas.

Un caso llamativo y a la vez emblemático es el fenómeno del incremento de mortalidad por todas las causas en Rusia en la década del '90. Este incremento no afectó a todos los grupos sociales por igual, ya que fue nulo en los de mayor nivel educativo (universitario). Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer siguieron el mismo patrón. El trasfondo socioeconómico (pérdida del apoyo social por el ingreso en la economía de mercado) explicaría este fenómeno.

Se ha establecido que la privación social incrementó la posibilidad de internación por insuficiencia cardíaca congestiva, independientemente de la gravedad de la patología y la adhesión al régimen con diuréticos.

En el estudio WISE se incluyeron 743 mujeres y se encontró que las categorías bajas se asociaban con mayor cantidad de factores de riesgo coronario. Los bajos ingresos también mostraron ser predictores independientes de mortalidad por todas las causas.

#### **Clase y raza**

Los conceptos de genética, raza y etnia con frecuencia se confunden. Los factores genéticos son importantes para la salud pero sólo representan una parte pequeña de un cuadro mucho más complejo. Existen pocas diferencias entre las razas en lo que respecta a los genes que afectan la salud. Las diferencias étnicas se deben más a factores históricos, culturales y socioeconómicos que a su vez influyen sobre el estilo de vida y el acceso a la protección de la salud. Tratar de explicar en términos raciales las diferencias en promedios de mortalidad prematura, morbilidad y discapacidad es una forma de minimizar la importancia de las condiciones socioeconómicas en la salud.

Los EE.UU. son la nación menos equitativa de todas las industrializadas, el ingreso promedio de los blancos es 10 veces superior al de los negros. El 27% de los negros vive en la pobreza (*versus* el 11% de los blancos) y además tienen una expectativa de vida 7 años menor y más altos promedios de ECV.

Con datos provenientes del *National Center for Primary Care*, las autoridades sanitarias estadounidenses reconocieron recientemente que podrían haberse evitado cerca de 900 000 muertes en individuos de raza negra con medidas tendientes a disminuir la desigualdad; cinco veces más de lo que lograron salvar las nuevas tecnologías y tratamientos.

#### **FSE en la decisión clínica y sanitaria**

En los países periféricos, los médicos en general priorizan la práctica privada como fuente de ingresos, lo cual les impide interactuar con las políticas de salud pública. Además, la sumatoria de la deficiencia en la educación continua de posgrado, el llamado «efecto 10-90» (el 90% de la inversión en investigación se destina a un 10% de las enfermedades más frecuentes) y la limitación en las fuentes nativas de financiación para investigación, entre otras causas, hacen que los FSE determinantes de salud estén relegados en importancia (cuando no ausentes) en la toma de decisiones en la práctica cotidiana.

#### **Perspectivas de superación**

A principios de la década de 1970, Julian Tudor Hart definió la «ley de cuidado inverso» como el hecho de que la disponibilidad de buena atención médica varía inversamente con la necesidad de la población atendida.

La medicina como práctica científica y la medicina como práctica social deben ser un continuo. «La restricción de las herramientas médicas a la prescripción incesante de fármacos o procedimientos de alta tecnología resulta una limitación imperdonable para el ejercicio de la medicina en estos lugares y en estos tiempos.» Pero este postulado resultará insuficiente si no se propone un cambio en el paradigma médico actual desde la comunidad médica y sus investigadores (o, al menos, sus sectores de vanguardia). Este cambio debería basarse en la crítica y superación de las estructuras socioeconómicas imperantes a escala universal.

Datos oficiales indican que a principios de 2004 existían en la Argentina más de 1 800 000 personas dependientes de planes de ayuda social, lo que significa el 18.9% de los hogares, y casi promedia el 50% en el Norte carenciado. El promedio de «planes» por cada 100 trabajadores registrados era de 50 para el país pero alcanzaba a 443 para la provincia de Formosa y 285 para la del Chaco.

En la actualidad casi cinco millones de trabajadores no tienen derechos laborales ni seguridad social en el país. Con relación al tercer trimestre de 2004, hay 200 000 trabajadores en negro más, en total, 48.9% de la masa trabajadora.

La epidemiología se ha vuelto, a lo largo de los años, una de las disciplinas más alejadas de la conciencia cotidiana de salud. El secreto de la epidemiología es la transparencia y la confianza de poner en común lo que se sabe y lo que no se sabe. Su función básica es actuar con un enfoque poblacional y darle a la «causa» un sentido práctico.

La cardiología preventiva se apoya fuertemente en la medicina basada en la evidencia en todo lo atinente a factores «biológicos», pero casi ha hecho omisión de los factores psicosociales y de los socioeconómicos.

Las ECV contribuyeron a un tercio de las muertes globales en 1999, y el 78% de ellas se produjo en países de medianos y bajos ingresos, donde en 2010 se espera que sean la primera causa de muerte.

### Conclusiones

Producir información propia mediante investigaciones regionales, con intervenciones socioeducativas, laborales y psicológicas, con participación comunitaria y financiación oficial será fundamental en los próximos años; antes de que la catástrofe esperada para 2020 sea una realidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06209003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06209003.htm)

## 5 - Beneficio Temprano en el Tratamiento Intensivo con Estatinas: ¿Podrían ser los Efectos Pleiotrópicos?

Ray K, Cannon C

Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[*Early Time to Benefit with Intensive Statin Treatment: Could It Be the Pleiotropic Effects?*]

**American Journal of Cardiology** 96(5 Supl. 1):54-60, Sep 2005

*Los pacientes que logran los niveles más bajos de colesterol y de proteína C-reactiva poco después de iniciado el tratamiento con estatinas son los que presentan menor riesgo de eventos coronarios.*

Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol y reducen la concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). El efecto se observa de 1 a 2 semanas después de comenzado el tratamiento y la magnitud del descenso está relacionada con la potencia de la droga. Además, las estatinas bloquean la HMG-CoA reductasa en células endoteliales, en células de músculo liso vascular y en células inflamatorias (macrófagos y monocitos), con lo cual se inhiben importantes vías de señalización intracelular. En experimentos *in vitro*, en estudios en animales y en trabajos clínicos, dichas acciones pleiotrópicas se observan en el transcurso de horas luego de la ingesta de las estatinas y, en ocasiones, dependen de las dosis. Por lo tanto, señalan los autores, además del efecto sobre el LDLc, las estatinas bloquean rápidamente numerosos procesos patológicos involucrados en la patogenia de los síndromes coronarios agudos. El estudio *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT-TIMI 22) mostró que en el transcurso de aproximadamente 2 años de seguimiento, la administración de 80 mg de atorvastatina se asoció con reducción sustancial de eventos cardiovasculares, en comparación con la terapia estándar con 40 mg de pravastatina. Además, el beneficio parece producirse más temprano. En este trabajo se determina el comienzo de acción de dicho efecto favorable y se analizan los posibles mecanismos involucrados.

### Estudio PROVE IT-TIMI 22

En la investigación se incluyeron 4 162 pacientes con una concentración de colesterol en plasma < 240 mg/dl, internados por eventos coronarios agudos en los 10 días anteriores. Los enfermos presentaban infarto agudo de miocardio (IAM) con

elevación del segmento ST, IAM sin elevación del ST o angina inestable de alto riesgo. En los pacientes tratados con anterioridad con estatinas, los niveles de colesterol total debían ser < 200 mg/dl. Los participantes fueron aleatoriamente asignados a recibir 80 mg de atorvastatina o 40 mg de pravastatina por día y gatifloxacina, o placebo, en un diseño a doble ciego. Los pacientes fueron seguidos, en promedio, por 24 meses; el criterio principal de valoración estuvo compuesto por la mortalidad por todas las causas, el IAM, la angina inestable documentada que demandó una nueva internación, la necesidad de revascularización coronaria y el accidente cerebrovascular.

Las curvas de Kaplan-Meier se separaron a partir de los 30 días, con un beneficio a favor del grupo asignado a 80 mg por día de atorvastatina. El efecto favorable se hizo más notorio aun con el transcurso del tiempo. La separación neta de ambas curvas se produjo hacia los 4 meses ( $p = 0.03$ ) y el fenómeno continuó a lo largo de todo el período de seguimiento de 2 años, de manera tal que en los pacientes tratados con atorvastatina se produjo una disminución del 16% en el criterio principal de valoración.

Los resultados sugieren que el beneficio asociado con la terapia intensiva (en comparación con el tratamiento estándar) persiste más allá del período agudo en los pacientes más estables.

### LDLc e inflamación

La atorvastatina, en dosis de 80 mg por día, se asoció con un descenso más importante en la concentración de LDLc tanto a los 30 días como a los 4 meses ( $p < 0.001$  para cada momento de valoración). Asimismo, este tratamiento redujo significativamente los niveles de proteína C-reactiva (PCR), en comparación con pravastatina, en todos los períodos.

A los 30 días, el cuartil más alto de LDLc se asoció con mayor riesgo de muerte cardiovascular o de IAM con respecto al cuartil más bajo (riesgo relativo [RR] de 1.7) aun después de ajustar por otros factores de riesgo, entre ellos la PCR. Lo mismo se registró en asociación con esta última variable (RR de 1.7). El riesgo más bajo se observó en los pacientes que lograron bajos niveles tanto de LDLc como de PCR; lo contrario ocurrió en quienes mostraron niveles elevados de ambos parámetros. El resultado más favorable se logró con el tratamiento con 80 mg de atorvastatina.

### Discusión

Las observaciones del PROVE IT-TIMI 22 indican que el tratamiento intensivo con 80 mg de atorvastatina se acompaña de beneficios clínicos desde los primeros 30 días de la terapia; los efectos resultan significativos a partir del cuarto mes (siempre en comparación con otra estatina, en este caso pravastatina en dosis de 40 mg). Los resultados no coinciden con los de investigaciones anteriores (A to Z) posiblemente por diferencias en el diseño de los estudios y fundamentalmente en el porcentaje de enfermos sometidos a revascularización. No obstante, también cabe la posibilidad de que las diferencias obedezcan a la diferente acción antiinflamatoria de las diversas estatinas. De hecho, en el PROVE IT-TIMI 22, la administración de 80 mg diarios de atorvastatina se asoció con un descenso más importante de los niveles de PCR, ya desde los primeros 30 días de terapia. Se sabe que este marcador aumenta después de los eventos coronarios agudos y que disminuye gradualmente con el tiempo. No obstante, en la investigación mencionada se demostró claramente que el descenso de la PCR puede modularse con la dosis de la estatina.

En opinión de los autores es menos probable que la disminución del LDLc sea responsable de los beneficios tempranos del tratamiento; en estudios realizados con otras drogas se vio que el efecto favorable asociado con la disminución del LDLc puede tornarse manifiesto recién a los 5



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

años de comenzada la terapia. Por otra parte, en estudios de prevención secundaria con estatinas en pacientes con enfermedad coronaria estable, el beneficio se observó entre 1 y 2 años después. Por lo tanto, los resultados sugieren que los efectos positivos que se observan tempranamente no tienen que ver con la reducción de los niveles de LDLc. El hecho de que el beneficio sea aun más importante en pacientes con eventos coronarios agudos, en comparación con sujetos con enfermedad estable, también sugiere que la terapia temprana con estatinas ejercería un importante efecto estabilizador de las placas de ateroma.

En los estudios de prevención primaria, la evolución favorable que se observa en los pacientes tratados con estatinas no se explica enteramente por la reducción de los factores tradicionales de riesgo y por el descenso del LDLc. Esta observación se confirmó recientemente en estudios de ultrasonografía intravascular, en los cuales se constató que los niveles de PCR se correlacionaban fuertemente con la progresión de la aterosclerosis. De hecho, en sujetos con coronariopatía estable, el beneficio más importante se observó en quienes lograron las cifras más bajas de LDLc y de PCR.

### Inflamación y síndromes coronarios agudos

Estos síndromes son consecuencia de un proceso difuso que afecta la vasculatura coronaria en su totalidad. Si bien la revascularización mecánica puede mejorar la evolución de la lesión específicamente involucrada, la recidiva de los eventos puede reflejar la progresión o inestabilidad de la enfermedad. Es por ello que cada vez se reconoce más la importancia de la «estabilización de las placas vulnerables o del paciente vulnerable» como finalidad de cualquier terapia en este contexto. Los efectos rápidos de las estatinas sobre la inflamación, función endotelial y coagulación son particularmente importantes en los pacientes con síndromes coronarios agudos, en quienes ejercerían una modulación no relacionada directamente con el perfil lipídico. Como se mencionó, la inhibición de la HMG-CoA reductasa en células vasculares se asocia con la disminución de varias proteínas de señalización, isoprenoides, involucradas en la inflamación. Por su parte, el gen de dicha enzima se expresa en exceso en macrófagos de lesiones ateroscleróticas humanas y este fenómeno avala la utilización de estatinas en la regulación de la inflamación, directamente en células vasculares. Es razonable asumir que las estatinas más potentes tendrán mayor acción antiinflamatoria; en este sentido, varios estudios que se están realizando actualmente tienen por objetivo comparar la terapia intensiva con estatinas y el tratamiento con dosis estándar en pacientes con enfermedad coronaria estable. No obstante, la información disponible hasta la fecha sugiere que cuanto mayor la reducción en LDLc y PCR, los beneficios clínicos serán más rápidos y más notables.

### Conclusión

El beneficio de las estatinas a largo plazo obedece a su acción sobre el perfil lipídico y también a efectos no relacionados con este mecanismo. En individuos con síndrome coronario agudo, los efectos favorables que se producen rápidamente después de iniciada la terapia parecen obedecer esencialmente a una reducción en la concentración de PCR. La investigación futura brindará mayor información en este sentido, concluyen los especialistas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06213001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06213001.htm)

## 6 - Disfunción Circulatoria Coronaria en la Resistencia a la Insulina, Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus Tipo 2

Prior JO, Quiñones MJ, Hernández Pampaloni M y colaboradores

Departments of Molecular and Medical Pharmacology and Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, EE.UU.

*[Coronary Circulatory Dysfunction in Insulin Resistance, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes Mellitus]*

**Circulation** 111(18):2291-2298, May 2005

*Descripción de la lesión vascular progresiva que aparece en la resistencia a la insulina y en la intolerancia a los carbohidratos; la importancia de prevenir la diabetes mellitus y el síndrome metabólico.*

La alteración en la reactividad endotelial coronaria es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y, a la vez, un elemento clave en la génesis de la aterosclerosis. La mortalidad cardiovascular asociada al deterioro en la tolerancia a la glucosa (DTG) es el doble de la observada en las personas con tolerancia a la glucosa normal, se incrementa 2 a 3 veces en la diabetes mellitus (DBT) tipo 2 y todavía es más alta si la DBT se asocia con hipertensión arterial (HTA).

Según los autores, las alteraciones en la circulación coronaria son paralelas a la gravedad de la resistencia a la insulina (RI) y a la intolerancia a los carbohidratos en la progresión a la DBT tipo 2. Para confirmar esta hipótesis, investigaron el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) mediante la utilización de tomografía por emisión de positrones y evaluaron la función circulatoria coronaria en mexicano-estadounidenses no fumadores, tanto en personas insulinosensibles (IS) como insulinoresistentes (IR), con DTG o DBT tipo 2 con HTA asociada o sin ella.

### Material y métodos

Se incluyeron 174 pacientes mexicano-estadounidenses. A los participantes sin antecedentes de DBT se les realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa con medición de glucemia e insulina. La tolerancia a la glucosa se clasificó de acuerdo con la *American Diabetes Association*: se consideró DTG si la glucemia en ayunas varió entre 6.11 y 7 mmol/l y la glucemia a las 2 horas entre 7.7 y 11.10 mmol/l; se realizó el diagnóstico de DBT si la glucemia en ayunas fue > 7 mmol/l o a las 2 horas > 11.10 mmol/l. A los individuos no diabéticos se les midió la sensibilidad periférica a la insulina mediante el clampeo euglucémico-hiperinsulinémico modificado. Se consideró individuos IS cuando la velocidad de infusión de glucosa fue > 7.5 mg/kg/min, e IR si fue < 4 mg/kg/min.

De los 174 individuos, 14 se rehusaron a participar en el estudio y 40 fueron excluidos. Los 120 restantes se asignaron a 5 grupos: (1) grupo IS (n = 19), sin factores de riesgo coronario y sensibilidad a la insulina normal, (2) grupo IR (n = 47), sin factores de riesgo coronario y tolerancia normal a los carbohidratos, (3) grupo DTG (n = 25), (4) grupo DBT sin HTA (n = 21), y (5) grupo DBT con HTA (grupo HTN, n = 8). El valor de corte de presión arterial se estableció en 135/80 mm Hg.

Las comparaciones de los grupos se realizaron mediante la utilización del índice HOMA (*homeostasis model assessment*) de resistencia a la insulina.

Para determinar el FSM mediante tomografía por emisión de positrones se utilizó como trazador amoníaco marcado en el nitrógeno 13. Se midió el FSM inicial durante la prueba presora del frío (PPF) y durante la vasodilatación farmacológica con adenosina o dipiridamol. En 6 PPF y en 11 pruebas de hiperemia, las alteraciones en las imágenes debido a

movimientos del paciente, los efectos adversos a la adenosina o al dipiridamol y la mala calidad de las imágenes imposibilitaron la realización del estudio o su análisis en reposo.

## Resultados

Participaron más pacientes con DBT que IS, IR y con DTG. Los individuos con RI, DTG y DBT mostraron mayor índice de masa corporal (IMC) que los IS. La frecuencia de eliminación de glucosa determinada mediante el clampeo euglucémico fue, en promedio, 73% y 63% más baja en la RI y la DTG, respectivamente, que en el grupo IS, y no se midió en los individuos con DBT. El nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) fue menor en los individuos con DTG y DBT que en los IS e IR. Por último, el nivel de triglicéridos (TG) plasmáticos fue mayor en los grupos de RI, DTG y DBT que en el grupo IS.

La PPF y la infusión de dipiridamol o adenosina aumentaron en forma significativa la presión arterial en todos los grupos con excepción de los pacientes con DBT, en quienes descendió durante la vasodilatación farmacológica.

El análisis visual y cuantitativo de la perfusión miocárdica mostró distribución homogénea del FSM. En los participantes de este estudio, la falta de defectos de flujo avaló la ausencia de estenosis coronaria significativa. En reposo, el FSM fue mayor en el grupo HTN que en el resto, y se observó una tendencia hacia un mayor valor en el grupo IR que en el IS. El análisis multivariado identificó el doble producto de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca como el único determinante independiente de FSM en reposo. La normalización del FSM por el trabajo miocárdico suprimió las diferencias en la estimación de flujo del grupo HTN en comparación con el resto y entre los grupos IR e IS.

La vasodilatación farmacológica aumentó el FSM en todos los grupos, aunque el incremento tendió a ser menor en los dos grupos con DBT. La reserva miocárdica de flujo, medida como la relación del FSM entre hiperemia y reposo se observó significativamente reducida en los pacientes con DBT comparados con el grupo IS. El FSM ajustado por edad fue mayor en el grupo IS y declinó progresivamente desde los grupos IR normoglucémicos a los hiperglucémicos. Durante la hiperemia en los pacientes con DBT y normotensos, el FSM fue significativamente menor que en el grupo DTG pero mayor que en los pacientes con DBT e HTA. De este modo, la tendencia a una declinación progresiva del FSM durante la hiperemia desde el grupo IS al hipertensivo alcanzó significación estadística. En el análisis multivariado sólo la glucemia en ayunas y el HDLc fueron predictores independientes del FSM durante la hiperemia.

La PPF aumentó el FSM en el grupo IS; por el contrario, las respuestas individuales de flujo en los otros grupos variaron entre el aumento, la persistencia y la disminución.

En el análisis multivariado, el FSM dependió del IMC y se observaron diferencias significativas entre los grupos, relacionadas con el sexo y la edad.

## Discusión

Los mexicano-estadounidenses muestran una prevalencia elevada de RI, síndrome metabólico y DBT. Los principales hallazgos de este estudio señalaron: (1) la presencia de circulación coronaria funcional anormal en todo el espectro de la RI, y (2) la progresión de esta alteración funcional con la intolerancia a los carbohidratos.

En presencia de RI que lleva a DBT, esta alteración involucra principalmente una respuesta de flujo a la PPF. En presencia de DBT tipo 2 también se observó reducción de la capacidad vasodilatadora total (CVT) que tendió a agravarse con la HTA. Al ajustar por edad, sexo, IMC y FSM en reposo, el FSM durante la hiperemia y en respuesta a la PPF difirió entre los grupos de IR, con una tendencia estadísticamente progresiva a la declinación. Estos datos sugieren que la lesión vascular se encuentra presente aun cuando la RI sea la única alteración, e incluso en ausencia de factores de riesgo coronarios tradicionales, y se agrava al aparecer la intolerancia a los carbohidratos.

En la circulación coronaria normal, el aumento del trabajo miocárdico producido por la PPF se asocia con un incremento proporcional del flujo coronario. Sin embargo, en los individuos con RI, a pesar del incremento comparable en el doble producto, el FSM no se incrementó o aun disminuyó.

Se informó que la DBT se asocia con deterioro de la función tanto en los vasos de conducción como de resistencia. En este estudio, la alteración en la función vasomotora no sólo se limitó a la DBT sino que también se observó en individuos con RI normoglucémica. El presente estudio demuestra un deterioro progresivo de la función circulatoria coronaria con la intolerancia gradual a los carbohidratos. En las etapas iniciales de la resistencia normoglucémica, el deterioro afecta a la función vasomotora dependiente del endotelio que tiende a agravar progresivamente con los estadios más graves de RI y, por último, reduce la CVT, incluida la función circulatoria coronaria dependiente del endotelio y de las células musculares lisas en los estadios hiperglucémicos de la DBT. La mayor pérdida en el flujo dependiente del endotelio apareció con la RI sola, tendió a agravarse con el DTG y la DBT, y se extendió a una mayor disminución en presencia de HTA.

El mecanismo subyacente más interesante para explicar el deterioro progresivo en la circulación coronaria desde los estadios normoglucémicos a los hiperglucémicos de la RI sería una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico, ya sea como descenso de la producción, el aumento de la inactivación o ambos. El análisis multivariado en este estudio indicó que el HDLc y los TG son predictores independientes de la respuesta al flujo durante la PPF. Además, el HDLc bajo y el aumento de los TG aparecen tempranamente en la RI.

La respuesta de FSM a la adenosina y al dipiridamol refleja la CVT. En todo el espectro de la RI, esta CVT disminuyó en presencia de DBT, y se mantuvo luego de ajustar por la edad de los pacientes. La disminución de la CVT en la DBT tipo 2 puede reflejar una alteración funcional del endotelio, de las células musculares lisas o de ambos.

## Conclusiones

La respuesta vasomotora coronaria a la PPF, que se relaciona estrechamente con el endotelio, fue anormal en la RI en ausencia de los factores de riesgo coronarios tradicionales, empeoró en presencia de intolerancia a los carbohidratos y tendió a deteriorarse aun más con la DBT y la HTA. El HDLc y los TG son predictores de esta respuesta. La CVT permanece normal hasta el inicio de la DBT. La glucemia en ayunas y el HDLc determinan esta respuesta. Según los autores, se necesitan estudios longitudinales para comprender la secuencia natural de eventos que llevan a una función circulatoria coronaria anormal en individuos en riesgo de padecer DBT tipo 2. No obstante, estos resultados manifiestan la lesión vascular progresiva que se produce en la RI y en la intolerancia a los carbohidratos, y destacan la necesidad de prevenir la aparición de DBT y de síndrome metabólico.



Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat047/06214012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06214012.htm)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):

otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

## 7 - ¿Es Posible Predecir en Forma Confiable la Mortalidad a Largo Plazo Después de la Prueba de Ejercicio? Validación Externa

Hesse B, Morise A, Pothier C y colaboradores

Departments of Cardiology, Cardiothoracic Surgery, Epidemiology and Biostatistics, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EE.UU.

[Can We Reliably Predict Long-Term Mortality after Exercise Testing? An External Validation]

American Heart Journal 150(2):307-314, Ago 2005

*Aunque el valor pronóstico de la prueba de ejercicio se reconoce ampliamente, deberían considerarse además numerosas variables habituales en los exámenes de rutina.*

En la actualidad se reconoce el valor pronóstico de la prueba de ejercicio en una cinta sinfín, sobre todo cuando se tienen en cuenta otras variables clínicas. Numerosos grupos propusieron modelos multivariados para efectuar el pronóstico a corto y largo plazo, pero algunos resultan demasiado simples y la omisión sistemática de algunas importantes variables pronósticas podría dificultar la evaluación precisa del riesgo en pacientes particulares. En este trabajo los autores se propusieron desarrollar y validar un modelo complejo para evaluar el riesgo de mortalidad a largo plazo de los pacientes sometidos a la prueba de ejercicio.

### Métodos

La cohorte de derivación agrupó 46 047 pacientes adultos con enfermedad coronaria sospechada o conocida que fueron enviados a la Cleveland Clinic Foundation entre septiembre de 1990 y diciembre de 2002 para realizar una prueba de ejercicio en cinta, limitada por la sintomatología.

En el momento de la evaluación se entrevistó a los pacientes y se obtuvo información acerca de los síntomas, medicación, factores de riesgo coronario, antecedentes de eventos cardíacos y procedimientos previos. La hipertensión arterial se definió como una presión sistólica superior a 140 mm Hg o una presión diastólica de más de 90 mm Hg en reposo, o el tratamiento con medicación antihipertensiva. La existencia de diabetes mellitus (DM) se confirmó sobre la base de la entrevista, los antecedentes y el empleo de hipoglucemiantes orales o insulina.

Se llevó a cabo la prueba de ejercicio sobre la cinta de acuerdo con los protocolos de Bruce y de Bruce modificado. En cada etapa se registraron los síntomas, la frecuencia y el ritmo cardíaco, la presión arterial, la carga de trabajo en equivalentes metabólicos (MET) y las características del segmento ST en el electrocardiograma (ECG).

La cohorte de validación externa provino de un grupo de pacientes que realizaron la prueba de ejercicio en la West Virginia University entre mayo de 1995 y febrero de 2001. Los datos clínicos y del ejercicio se recabaron en forma similar que para la cohorte de derivación. La prueba sobre la cinta se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos de Cornell o de Bruce.

En ambas cohortes, el criterio de valoración primario fue la mortalidad por todas las causas. La muerte fue determinada por los *Social Security Death Master Files*. Los pacientes que realizaron la prueba de ejercicio en la Cleveland Clinic y en la West Virginia University se consideraron parte del grupo de derivación o de validación externa, respectivamente.

Para la obtención del modelo se analizaron finalmente 16 variables de los participantes elegidas en forma prospectiva y de acuerdo con el criterio de los investigadores. Se incluyeron las características demográficas, los factores de riesgo, los antecedentes cardíacos y algunas variables basales y durante el ejercicio. Se estableció la capacidad de ejercicio en MET luego de ajustar por edad y sexo. También se evaluaron las características del segmento ST en el ECG.

Teniendo en cuenta todas estas variables, los autores desarrollaron un modelo de riesgos paramétrico, complejo, que se utilizó para estimar el riesgo de muerte absoluto en diferentes momentos en la cohorte de validación. La prueba estadística definitiva para todo modelo de predicción es su capacidad de predecir el riesgo absoluto en una cohorte totalmente externa. Por lo tanto, para la validación del modelo se comprobó su validez externa en la población de la cohorte de West Virginia utilizando tres enfoques: calibración, discriminación y análisis del riesgo residual.

### Resultados

Las cohortes de derivación y validación estuvieron compuestas por 46 047 y 4 981 pacientes, respectivamente. Se comprobaron marcadas diferencias entre ambos grupos en cuanto a las características basales y las variables durante el ejercicio.

Durante 7 años de seguimiento se produjeron 3 173 fallecimientos (7%) en la cohorte de derivación. Se desarrolló un modelo de dos fases (temprana y tardía) donde el impacto de un factor específico sobre el riesgo variaba en el tiempo en función del momento en que dicha variable se incorporaba. Los factores de riesgo considerados ejercieron distinta influencia sobre el desenlace clínico. Por ejemplo, la DM tratada con insulina tuvo un impacto más pronunciado en la fase tardía.

Durante los primeros 288 días posteriores a la realización de la prueba de ejercicio, el riesgo total se vio determinado por el de la fase temprana; luego, el desenlace clínico se vio afectado principalmente por el riesgo de la fase tardía.

En tanto, en el grupo de validación externa a lo largo de 5 años de seguimiento se produjeron 180 muertes (4%). En general, hubo una tendencia a la subestimación del riesgo. Tanto en los pacientes añosos como en los más jóvenes el riesgo predicho se halló en buena concordancia con el riesgo observado. También concordaron perfectamente las tasas de mortalidad predicha y real a 5 años en hombres, mujeres, pacientes diabéticos tratados con insulina, individuos con segmento ST anormal durante el ejercicio y en los pacientes con antecedentes de revascularización y sin ellos.

En los modelos que tuvieron en cuenta el resto de las covariables, sólo la presión arterial sistólica y los antecedentes de DM insulino dependiente representaron un riesgo adicional durante la fase temprana. Durante la fase tardía no hubo factores suplementarios de predicción de riesgo.

Los modelos que emplearon la capacidad funcional como una variable continua (MET máxima) en la cohorte de validación externa sobrestimaron el riesgo de mortalidad en forma sistemática. Por lo tanto, el modelo final incorporó una capacidad funcional subóptima como variable dicotómica.

### Discusión

En este estudio, los autores desarrollaron y validaron en forma externa un modelo sobre los factores de riesgo de muerte a largo plazo de los pacientes sometidos a una prueba de ejercicio para la evaluación de enfermedad coronaria conocida o sospechada.

A pesar de las sustanciales diferencias en las características basales entre ambas cohortes, el modelo de predicción elaborado sobre la cohorte de derivación fue efectivo para predecir el riesgo absoluto de muerte relacionado con el tiempo en la cohorte de validación externa. Este modelo de predicción se basó en variables estándar que son fáciles de obtener y, en general, componentes de rutina de las pruebas cardiovasculares de ejercicio habituales.

Diversos investigadores se refirieron a la importancia pronóstica de las pruebas de estrés, e identificaron distintas variables relacionadas con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Numerosos modelos fueron propuestos para predecir el desenlace clínico en los pacientes con enfermedad coronaria sospechada o documentada, y se emplean con frecuencia para la implementación de intervenciones diagnósticas o terapéuticas. Tales modelos son simples y, por lo tanto, resultan atractivos.

No obstante, se observó que cuando se analiza un fenómeno complejo como la mortalidad de los pacientes cardiovasculares, los modelos simples pueden subestimar el riesgo en quienes se hallan en mayor peligro. Por otra parte, el actual desarrollo tecnológico facilita el empleo de modelos más complejos. Tanto la sobrestimación como la subestimación del riesgo podrían tener efectos negativos sobre la toma de decisiones de profesionales y pacientes, lo que resultaría en el deterioro de las estrategias de salud pública y en la adjudicación inapropiada de los recursos sanitarios. Es interesante observar que un modelo que considere la capacidad funcional como variable continua puede sobrestimar el riesgo.

Los autores desarrollaron un sofisticado sistema de predicción de la mortalidad, sobre la base de distintas variables clínicas y de ejercicio físico fácilmente obtenibles en un grupo de pacientes sometidos a una prueba ambulatoria de ejercicio. La validación del modelo fue posible mediante el análisis de un grupo de pacientes totalmente externo, con lo que su exactitud quedó demostrada. En teoría, brinda la posibilidad de realizar una evaluación del riesgo cuantitativa y precisa, y podría contribuir a que la asistencia sanitaria a los pacientes se realice en un modo efectivo y rentable.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06215000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06215000.htm)

## 8 - Actualización sobre Obesidad

Haslam D

National Obesity Forum, Watton Place Clinic, Watton-at-Stone, Reino Unido

[Obesity]

**Lancet** 366(9492):1197-1209, Oct 2005

*El exceso de peso es, en todo el mundo, el sexto factor de riesgo para otras enfermedades. La prevalencia es sustancial en niños y adultos, un fenómeno que deberá revertirse en los próximos años.*

Desde tiempos remotos se sabe que la obesidad es una enfermedad asociada con múltiples patologías. Las consecuencias son de suma importancia, no sólo para el enfermo, sino también para la sociedad, en virtud de los gastos que ocasiona. El número de muertes atribuibles a la obesidad es considerable en muchas partes del mundo, e incluso se considera que en diversos países superará al tabaquismo como causa evitable de enfermedad y muerte prematura.

Sin embargo, el verdadero reconocimiento de la obesidad y del sobrepeso en términos de salud sólo lleva unos 10 años; con anterioridad, la ciencia médica prestaba mayor atención a otros problemas, entre ellos la desnutrición y las enfermedades infecciosas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera anormal un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m<sup>2</sup> o mayor, y se habla de obesidad cuando este parámetro supera los 30 kg/m<sup>2</sup>. El riesgo de presentar diabetes, hipertensión y dislipidemia se incrementa considerablemente cuando el IMC se eleva por encima de 21 kg/m<sup>2</sup>. Diversas investigaciones epidemiológicas mostraron que la única región en la cual la obesidad no es frecuente es el África subsahariana; en cambio, la prevalencia es alta en Sudáfrica, especialmente entre mujeres de menores recursos.

En todos los grupos etarios y en todo el mundo las mujeres tienen un IMC promedio más elevado que los hombres e índices más elevados de obesidad, por razones biológicas.

### Expectativa de vida

Se vio que la obesidad disminuye la expectativa de vida en alrededor de 7 años, hacia los 40 años. Sin embargo, por ahora no se confirmó si la pérdida intencional de peso en sujetos obesos prolonga la vida y reduce los riesgos. No obstante, algunos datos preliminares indican una reducción del 30% al 40% en la mortalidad relacionada con diabetes en asociación con la pérdida moderada de peso (menos del 10% del peso corporal).

### Enfermedad asociada con exceso de peso en adultos

Las enfermedades más frecuentemente relacionadas con el sobrepeso son la cardiovascular, la diabetes y algunos tumores, fundamentalmente en personas de sexo femenino. No obstante, la influencia desfavorable es más notoria en ciertas regiones, por ejemplo en Europa oriental y en América latina. Sin embargo, en países de Asia las consecuencias son alarmantes si se tienen en cuenta los bajos índices de obesidad.

### Distribución de las grasas

Muchas de las enfermedades asociadas con la obesidad se reflejan en el denominado síndrome metabólico, definido originariamente por la OMS sobre la base de resistencia a la insulina y otros hallazgos de obesidad, o en función de los criterios norteamericanos: 3 de 5 hallazgos: aumento de la circunferencia de cintura, hipertrigliceridemia, descenso del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, hiperglucemia e hipertensión. El punto de corte para la circunferencia de cintura difiere según la población analizada; en la actualidad, la *International Diabetes Federation* propuso un sistema universal en el cual una circunferencia de cintura específica según la raza representaría el primer requisito para definir el síndrome.

Actualmente se estima que alrededor del 30% de las personas de edad intermedia en la mayoría de los países desarrollados presentan anomalías compatibles con el síndrome metabólico. Hacia la séptima década de la vida la frecuencia llega hasta un 60%. La resistencia a la insulina aparece cuando se deposita grasa en el interior de las células y por los productos que liberan las células adiposas expandidas. Entre ellos cabe mencionar las citoquinas, tales como las interleuquinas (IL) 1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Este último, además, suprime la secreción de adiponectina, un agente que aumenta la sensibilidad a la insulina y que se secreta menos a medida que la masa de tejido adiposo se incrementa. La infiltración de tejido pancreático con células adiposas colabora con la declinación funcional de las células de los islotes, asociada con la edad. De esta forma, la masa de células beta se torna incapaz de mantener las demandas elevadas de insulina por el estado de resistencia a la insulina; aparece entonces intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.

La obesidad abdominal acentúa el problema en virtud del elevado flujo de ácidos grasos, citoquinas y hormonas en la circulación portal al hígado. Como consecuencia, se compromete el metabolismo hepático normal: hay incremento de la síntesis de apolipoproteína B y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y mayor liberación de insulina en la circulación general. Las citoquinas en tejidos periféricos con mayor contenido de grasa también reducen la sensibilidad a la insulina. Por su parte, los lípidos promueven proliferación de los *vasa vasorum* de la capa media arterial y apoptosis de los macrófagos de la media, con mayor liberación aun de citoquinas.

### Hipertensión

Los pacientes con obesidad tienen hasta 5 veces más riesgo de presentar hipertensión y se estima que casi las dos terceras partes de los casos de hipertensión están asociados con exceso de peso. Estudios transversales mostraron que más del 85% de tales casos se presentan en individuos con IMC de más de 25 kg/m<sup>2</sup>. Esta asociación obedece fundamentalmente a la liberación de angiotensinógeno por parte de las células

adiposas, al mayor volumen sanguíneo y al aumento de la masa corporal. Además, la más elevada viscosidad sanguínea está promovida por la liberación de profibrinógeno y del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

Las dietas destinadas a aumentar el peso se acompañan independientemente de elevación de la presión arterial. Los ácidos grasos de la dieta, especialmente los saturados, inducen una elevación de la presión arterial sistólica y diastólica. Lo mismo ocurre con la hipercolesterolemia. Las dietas densas desde el punto de vista energético, ricas en grasas y azúcares refinados, inducen aumento de peso; la menor densidad energética se logra a través de dietas ricas en frutas y vegetales. De hecho, el estudio *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) sugirió que se puede disminuir la presión arterial independientemente de los cambios en el peso corporal, en especial en personas con hipertensión. La calidad de la dieta es entonces un aspecto de máxima importancia en este sentido.

#### **Enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular**

En la medida en que el IMC se eleva por encima de 21 kg/m<sup>2</sup> aumenta la posibilidad de aparición de dislipidemia; hay incremento de la concentración de partículas densas protrombóticas de baja densidad (LDL). Esta modificación se asocia con una elevación sustancial del riesgo de enfermedad coronaria, fenómeno aun más notorio si se reduce simultáneamente la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y si aumentan los triglicéridos. El efecto deletéreo de los ácidos grasos saturados y de los ácidos trans se acentúa por la falta de ácidos grasos n-3 de cadena larga que ejercen acciones más favorables sobre la síntesis de prostanoïdes, sobre la función celular y sobre la trombosis. Asimismo, se sabe que existe una interacción entre la obesidad abdominal y otros factores que influyen en la aparición de síndrome metabólico. En el 70% de las mujeres con obesidad e hipertensión se produce hipertrofia del ventrículo izquierdo; alrededor del 14% de los casos de insuficiencia cardíaca en pacientes de sexo femenino (11% en hombres) es atribuible a la obesidad, probablemente por la combinación de hipertensión, dislipidemia, diabetes, aumento de la masa grasa y de la masa ventricular, disfunción endotelial y aterosclerosis. La investigación epidemiológica demostró que la pérdida de peso mejora el perfil de lípidos así como la hipertensión.

#### **Diabetes**

Existe una relación muy fuerte entre diabetes y obesidad: alrededor del 90% de los individuos que presentan diabetes tienen un IMC superior a 23 kg/m<sup>2</sup>. Por su parte, el riesgo parece mayor cuando el aumento del peso se produce en los primeros años de la vida, especialmente durante la niñez, en personas con antecedente familiar de diabetes, con obesidad abdominal y en hijos de madres que presentaron diabetes gestacional.

#### **Señales de control metabólico en la vida fetal y en la primera infancia**

En Asia se registran las cifras más elevadas de incidencia de diabetes, aun en pacientes con IMC muy bajo. Por otra parte, en las regiones más pobres de la India, el 14% de los adultos tiene diabetes y el 18% presenta intolerancia a la glucosa. Se considera que estos últimos tienen una probabilidad anual del 11% de presentar diabetes en el transcurso de 5 años. Estas diferencias étnicas parecen atribuibles a generaciones sucesivas de trastornos nutricionales durante la vida fetal y posnatal en combinación con un reciente incremento rápido del peso corporal durante la niñez. Estas anomalías parecen predisponer a un estado de resistencia a la insulina y al síndrome metabólico. En modelos experimentales se vio que la alimentación materna inadecuada se acompaña de cambios importantes en el tejido hepático y pancreático de la descendencia, con alteraciones en la expresión de varias vías metabólicas y diferencias importantes en la expectativa de vida. Sin embargo, la aparición de diabetes parece evitable en personas blancas y asiáticas mediante pequeños descensos en

el peso corporal, con cambios en la dieta y con ejercicio moderado.

#### **Efectos respiratorios**

El incremento de peso puede afectar considerablemente a las personas con trastornos respiratorios. Si bien aún no se comprende con exactitud la influencia de la obesidad sobre la obstrucción bronquial, no existen dudas de que los pacientes con sobrepeso y asma tienen una evolución más desfavorable. Por otra parte, la patología puede hacerse clínicamente manifiesta sólo después de que el peso aumenta. El incremento de tejido graso alrededor del cuello puede ser causa de apnea del sueño, trastorno que puede ocasionar hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión resistente a fármacos, accidente cerebrovascular y arritmias. No obstante, el principal problema asociado con la apnea del sueño está representado por el mayor riesgo de sufrir accidentes durante el día a causa de la somnolencia.

#### **Cáncer y otros trastornos**

Se considera que la obesidad es una de las causas conocidas y evitables más importantes de cáncer. Alrededor del 10% de todas las muertes por cáncer entre los no fumadores es atribuible a la obesidad. La OMS estimó que el sobrepeso y la falta de actividad son responsables de un porcentaje sustancial de cánceres de mama, colon, endometrio, riñón y esófago, por mecanismos que aún no se conocen con precisión. El reflujo ácido tal vez contribuya con la aparición de cáncer de esófago y, por su parte, el cáncer de colon se relacionó con hiperinsulinemia. Los tumores de mama parecen asociarse con alteraciones en los niveles de estrógenos libres en mujeres posmenopáusicas obesas, por la conversión periférica de hormonas sexuales en el tejido adiposo por acción de la aromatasa en combinación con un descenso en la concentración de globulinas de unión a hormonas sexuales. Probablemente estos cambios también expliquen la mayor probabilidad de cáncer de endometrio y de próstata.

El exceso de estrógenos también interfiere con la regulación del eje hipotalámico, con lo cual se compromete la función reproductora normal; aparecen ciclos anovulatorios e irregulares. Cuanto más importante es la obesidad, mayor resulta el efecto sobre la función ovárica; se considera que la obesidad es responsable del 6% de los casos de infertilidad primaria. En hombres, el trastorno del peso es causa de impotencia e infertilidad; la obesidad abdominal representa un factor de riesgo particular.

En las mujeres es habitual que las alteraciones en la concentración de hormonas sexuales se acompañen de hirsutismo y de síndrome de ovario poliquístico, el cual se caracteriza por resistencia a la insulina y producción de andrógenos. Dicho síndrome mejora con la pérdida de peso y con la modificación de la dieta en combinación con tratamientos destinados a reducir el estado de resistencia a la insulina. Los cambios hormonales relacionados con la obesidad también afectan la gestación: se incrementa el riesgo de preeclampsia, de diabetes gestacional y de complicaciones durante el trabajo de parto. Por su parte, los recién nacidos tienen mayor probabilidad de presentar defectos del tubo neural.

La obesidad se acompaña de dolor en la cadera y rodillas; sin embargo, el compromiso de las articulaciones carpometacarpianas requiere la participación de factores metabólicos adicionales, entre ellos hiperuricemia y gota, hallazgos frecuentes en personas con sobrepeso y con síndrome metabólico.

La prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) está en aumento en los países industrializados, como un componente más de la epidemia de obesidad. Es posible que se transforme en una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática terminal, ya que es común la progresión desde enfermedad benigna a cirrosis, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular. Los cambios histológicos que se

observan en los pacientes con enfermedad alcohólica también se detectan en sujetos con EHNA pero, en este último caso, los factores etiológicos incluyen obesidad, diabetes, hiperlipidemia e hipertensión. La enfermedad por lo general es asintomática, pero se constata hepatomegalia en el 75% de los pacientes. Las alteraciones bioquímicas incluyen elevación de la gamma-glutamiltanspeptidasa, aminotransferasas y fosfatasa alcalina. La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear pueden revelar alteraciones macroscópicas, pero la biopsia hepática representa la herramienta diagnóstica estándar: pone de manifiesto las mismas anomalías que se observan en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. La prevalencia de EHNA en la población general es del 2% al 9%; alrededor del 50% evoluciona a fibrosis y el 30% a cirrosis; el 3% presenta finalmente insuficiencia hepática y requiere ser sometido a trasplante.

Existe una fuerte relación entre la enfermedad vesicular litiasica y la obesidad por la sobresaturación de la bilis con colesterol. El riesgo es particularmente elevado en sujetos que pierden peso rápidamente: por ejemplo, el 38% de los enfermos sometidos a cirugía para bajar de peso forma cálculos vesiculares.

### Hallazgos psicológicos en pacientes con obesidad

En el pasado y en determinadas culturas, la obesidad se consideraba sinónimo de salud y bienestar. En la actualidad, sin embargo, es necesario distinguir las consecuencias sociales y fisiopatológicas de la enfermedad. De hecho, en las sociedades modernas la obesidad confiere estigmas negativos, particularmente en las mujeres, en quienes aumenta notoriamente la frecuencia de depresión y ansiedad. En los varones obesos, en cambio, la incidencia de depresión es inferior respecto de los hombres con peso normal.

Si bien existen variaciones impredecibles en la incorporación energética diaria en respuesta a diversos eventos sociales y modificaciones en la actividad física, los depósitos de energía se mantienen relativamente constantes en virtud de mecanismos que participan a nivel subconsciente y que controlan el apetito y la ingesta a corto, mediano y largo plazo. Entonces, ¿por qué aparece la obesidad? Indudablemente, la influencia genética es esencial; de hecho, diversos estudios muestran que alrededor del 50% de la variabilidad del IMC tiene una base genética aun cuando estos efectos están determinados también por múltiples interacciones con el medio ambiente. No obstante, la participación genética no puede explicar la epidemia de obesidad a nivel de la población, que sin duda debe atribuirse a otros factores sociales y culturales, entre ellos, modificaciones en la forma de vida, en términos de horas de inactividad, hábitos y calidad de la dieta.

### Inactividad física, modificaciones en el patrón nutricional

Muchos estudios confirmaron la relación que existe entre el estilo sedentario y el aumento de peso. Originariamente se aceptaba que el ejercicio intenso era crucial para reducir el riesgo cardiovascular; sin embargo, en la actualidad se acepta que los sujetos adultos muy sedentarios también se benefician a partir de una actividad física más moderada. Esta conducta tiene muchas ventajas además de las físicas y por su contribución con la estabilización del peso corporal.

En los últimos tiempos se modificó notablemente la calidad de la dieta, esencialmente por la ingesta de alimentos con un elevado contenido energético. El cambio, motivado por la necesidad de comer fuera del hogar, entre otros factores, parece representar uno de los determinantes principales del aumento de la frecuencia de obesidad. Además, el tratamiento con diversos fármacos, entre ellos, antipsicóticos, antidepressivos, corticoides, anticonceptivos orales y betabloqueantes, puede asociarse con aumento del peso corporal.

### Valoración y tratamiento

Un punto esencial para que el enfermo cambie su postura frente a la enfermedad es que comprenda y asuma que la

obesidad *per se* representa una patología. Si no existe motivación, ningún tratamiento será realmente beneficioso. En la evaluación del paciente debe prestarse particular atención a la presencia de otras enfermedades, como apnea del sueño. También debe indagarse el antecedente familiar de diabetes y el de diabetes gestacional y deben evaluarse otros factores de riesgo cardiovascular, tabaquismo y alcoholismo.

Desde el punto de vista bioquímico debe determinarse la glucemia y el perfil de lípidos y deben efectuarse pruebas de funcionalidad renal, hepática y tiroidea (descartar mixedema). También debe efectuarse un electrocardiograma para detectar posible hipertrofia ventricular izquierda. En pacientes particulares están indicados estudios especiales, por ejemplo, del sueño para evaluar apnea del sueño.


### Tratamiento con dieta, farmacoterapia y cirugía


La dieta ideal es aquella que incluye un déficit calórico de 500 a 600 kcal, ya que parece ser la más eficaz a largo plazo. Su calidad es un aspecto de máxima importancia: la ingesta de 400 a 600 g de vegetales y frutas, menos del 20% de grasas con la menor cantidad posible de ácidos grasos saturados y menos del 5% de carbohidratos, es útil, ya que es pobre en energía pero aporta un volumen importante, con lo cual se incrementa la saciedad. Además, es aconsejable que el enfermo incorpore ciertos hábitos de conducta para reducir la ingesta de alimentos fuera de hora.

Los únicos agentes actualmente aceptados para el tratamiento de la obesidad son el orlistat y la sibutramina; el rimonabant está actualmente en estudio. Estas drogas por lo general aumentan en 3 o 4 veces el número de pacientes que logran una pérdida de peso del 5% al año. Además, ejercen efectos beneficiosos sobre las fracciones de lípidos, la presión arterial y el estado de resistencia a la insulina.

Cada vez más se indica cirugía en pacientes con obesidad máxima (IMC de más de 40 kg/m<sup>2</sup> o mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> en combinación con otras enfermedades). La colocación de bandas gástricas y la derivación gástrica (*by-pass*) son las técnicas más empleadas; se asocian con una mortalidad inferior al 1% y con una pérdida de peso aproximada del 25% al 30%. Sin embargo requieren control a largo plazo. Este abordaje está completamente contraindicado en pacientes con esquizofrenia, trastornos de la personalidad y depresión no controlada. También debe realizarse con extremo cuidado en individuos con trastornos de la alimentación.

Por último, señalan los autores, en un futuro los sistemas sanitarios deberán adaptarse para hacer frente al problema que representa la obesidad; las industrias farmacéutica y alimentaria son esenciales en el contexto de cualquier programa que se inicie al respecto.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06220004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06220004.htm)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

## 9 - Proteína C-Reactiva, Riesgo de Enfermedad Cardíaca y Medios de Comunicación Masiva

Tracy R

University of Vermont, Laboratory for clinical Biochemistry Research, Vermont, EE.UU.

[C-Reactive Protein, Heart Disease Risk, and the Popular Media]

Archives of Internal Medicine 165(18):2058-2060, Dic 2005

*Aunque la respuesta inflamatoria en la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular es importante, los biomarcadores serían herramientas muy útiles solo en la investigación médica.*

Los medios de comunicación han puesto considerable atención a la relación entre la proteína C-reactiva (PCR) y el pronóstico de las distintas enfermedades cardíacas. Pero, ¿qué son la PCR y la «PCR de alta sensibilidad» y cómo se relacionan con la aterosclerosis?

La evaluación de la PCR es fundamental en la valoración de la inflamación; además, el aumento de sus niveles se relaciona estrechamente con otros marcadores inflamatorios que, en teoría, son predictores de similar riesgo cardiovascular. La mayor diferencia entre los métodos actuales para medir la PCR (también llamada HS-PCR o técnica de PCR de alta sensibilidad) y el de evaluación original es la sensibilidad del ensayo: en el método original, todos los valores por debajo de 10 mg/l eran considerados normales y no se les asignaba un valor numérico. El método HS-PCR se utiliza para cuantificar el valor de la PCR dentro de los niveles del sistema circulatorio en condiciones normales. Un descubrimiento fundamental señaló que la distribución de la PCR dentro de los niveles anteriormente considerados «normales» contiene importante información del riesgo, tanto como los niveles del colesterol. No obstante, mientras que la capacidad analítica ha mejorado recientemente, la utilización de los niveles de PCR para evaluar una respuesta inflamatoria no específica no es del todo nueva.

### ¿La PCR constituye un nuevo punto de vista para la enfermedad cardíaca?

La mención más antigua acerca del papel de la inflamación en la aterosclerosis le corresponde a Virchow, en 1958. El equipo de los autores elaboró el primer ensayo para medir HS-PCR, un método ampliamente utilizado para la investigación en los EE.UU. En los últimos 30 años los investigadores han reconocido progresivamente el papel de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares.

La lesión que evalúa la PCR involucra la acumulación de lípidos en la pared arterial, que se relaciona con la cantidad y el tipo de lipoproteínas circulantes y con las características del metabolismo lipídico individual. La respuesta involucra las muchas y variadas formas en las que el organismo intenta remover la acumulación de grasas; una de ellas es la respuesta inmunitaria individual, que genera una reacción a esos depósitos lipídicos como si fueran un material extraño al organismo. Otra parte es la respuesta innata, que incluye la función de la PCR y que puede unirse a los lípidos modificados y, de este modo, contribuir a su eliminación.

La PCR integra un gran grupo de células y proteínas que se encuentran involucradas en la respuesta a la acumulación de lípidos en la pared arterial. Las citoquinas, como la interleuquina 6, median la instrumentación de ese proceso complejo. De este modo, al igual que la medición de la PCR en sí misma, el interés en la inflamación como un factor involucrado en la patogénesis de la aterosclerosis no es nuevo.

En las etapas iniciales de esta enfermedad, para un nivel dado de lípidos circulantes, esa respuesta inflamatoria regula la velocidad de acumulación en la pared arterial y la naturaleza de la placa resultante; en etapas posteriores, la inflamación participa en la ruptura de las placas cargadas de lípidos, que

produce la trombosis arterial y los episodios coronarios. El mismo sistema que mantiene el estado de salud en condiciones adversas es el que interviene, con consecuencias desfavorables, en la aterosclerosis. Esas respuestas sistémicas son coordinadas a nivel bioquímico; de esta manera, la medición de cualquier componente de esta respuesta sistémica compleja brinda información sobre todo el proceso.

### Cuándo medir el nivel de PCR

En columnas periódicas se ha sugerido que la PCR se debe medir en personas sanas, en especial si muestran exceso de peso. En cambio, la posición de los autores concuerda con la de las guías de los Centers for Disease Control and Prevention y la American Heart Association (CDC/AHA), que mantienen el interés clínico en los factores de riesgo modificables. En primer lugar, reconocen la importancia de la respuesta inflamatoria multifacética en la aterosclerosis y en la enfermedad cardiovascular. En segundo lugar, recomiendan que si se utiliza un marcador de inflamación, la PCR posiblemente sea la mejor opción para este propósito. El grupo CDC/AHA no recomendó la utilización de la PCR para la pesquisa rutinaria en el registro del riesgo global, sino que les da importancia a los factores de riesgo modificables. Por último, los autores señalan que cuando el riesgo individual es bajo o alto, la medición de la PCR no agregaría información importante o que pueda modificar las decisiones clínicas, pero cuando el riesgo es intermedio, un valor alto de PCR podría ser un factor útil en la toma de decisiones.

El artículo de Millar y col. —en el mismo número de Archives of Internal Medicine—, que destaca la interrelación de los factores de riesgo cardiovasculares, informa que los niveles elevados de PCR en general acompañan factores de riesgo limítrofes o anormales y raramente se observan en su ausencia; de acuerdo con esto, la medición de la PCR puede tener una utilidad clínica limitada como herramienta de pesquisa, posición que se corresponde con la de las guías de CDC/AHA.

### ¿La PCR debería ser un objetivo terapéutico específico?

Como se mencionó, la PCR constituye sólo uno de los muchos factores involucrados en la respuesta inmunitaria; por un lado, es importante en la supervivencia y, por el otro, participa en la aterosclerosis. Los autores opinan que la utilización de los niveles de PCR para evaluar el nivel individual de la inflamación puede ser clínicamente útil en ciertas condiciones específicas, tanto como lo fue la evaluación de la inflamación luego de la fiebre reumática 50 años atrás.

Interpretar que los niveles de PCR en sí mismos serían un objetivo específico de esfuerzo para hallar y perfeccionar agentes farmacológicos no sólo sería una pérdida de tiempo costosa sino que puede llevar a una evolución clínica desafortunada, como se observó recientemente con fármacos que producen modificaciones importantes en algunos sistemas subyacentes, tales como la inflamación. Por ejemplo, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 descienden los niveles de PCR pero incrementan el riesgo de eventos cardíacos, al menos en cierto grupo de pacientes. Esta área es extremadamente compleja, posiblemente debido a la importancia fundamental de esos sistemas en la supervivencia.

Los autores ofrecen la siguiente analogía: como los epidemiólogos han sabido por muchos años, una simple medición de la circunferencia abdominal es un método razonablemente bueno para identificar un incremento del riesgo vascular y de diabetes relacionado con la obesidad. El ejercicio reduce ambos: la circunferencia y el riesgo (y los niveles de PCR), debido a su efecto favorable sobre muchos sistemas subyacentes; sin embargo, disminuir únicamente los niveles de PCR puede ser equivalente a apretar el cinturón para reducir la circunferencia abdominal, lo que provee poco beneficio real debido a que no afecta a los sistemas subyacentes.

### Conclusiones

Varios estudios recientes destacaron la importancia de la respuesta inflamatoria en la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Los biomarcadores de la inflamación han sido

definidos como herramientas muy útiles en la investigación médica y de utilidad limitada en la medicina asistencial. Lo más importante para el largo plazo es que esos estudios posibilitaron, respecto de la patogénesis, la comprensión del modo en que los factores de riesgo modificables, como la obesidad, pueden acelerar la evolución de la aterosclerosis. Asimismo, junto con el logro de mayor conocimiento de los sistemas biológicos complejos involucrados se pueden alcanzar intervenciones farmacológicas mejoradas. Por el momento, los autores consideran que la mejor opción es mantener la atención sobre los factores de riesgo modificables.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06306003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06306003.htm)

## 10 - Mecanismos de la Fibrilación Auricular: Lecciones de los Estudios en Pacientes

Oral H

Division of Cardiovascular Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

[Mechanisms of Atrial Fibrillation: Lessons from Studies in Patients]

Progress in Cardiovascular Diseases 48(1):29-40, Jul 2005

*La mejor estrategia de tratamiento de la fibrilación auricular es la que se adapta a las características específicas de la arritmia en un paciente dado.*

Recientemente se llevaron a cabo varios estudios clínicos en seres humanos que aportaron claves para comprender los mecanismos de la fibrilación auricular (FA). Estos conocimientos son de gran utilidad para facilitar nuevas estrategias terapéuticas. Los aportes realizados por los diversos estudios confirman que los factores que inician y mantienen un estado de FA son múltiples y que pueden actuar solos o en combinación entre ellos. Los mecanismos involucrados incluyen focos arritmogénicos dentro de las venas torácicas, circuitos de reentrada en la aurícula izquierda, circuitos de múltiples reentradas y alteraciones de la inervación autonómica.

La mejor estrategia para eliminar un estado de FA consiste en poder identificar uno o algunos de estos mecanismos y tratarlos o, al menos, controlarlos.

Haïssaguerre y col. observaron que las despolarizaciones auriculares prematuras se originaban en las venas pulmonares. Este descubrimiento generó entusiasmo entre quienes practicaban la ablación con catéter como tratamiento de la fibrilación auricular. Debido a las limitaciones de los modelos animales para el estudio de esta enfermedad, la información recabada proviene directamente de los pacientes. Es así que de observaciones empíricas realizadas por los médicos durante las ablaciones se extrajeron conceptos sobre la fisiopatología de la FA.

Queda claro, entonces, que la comprensión de los mecanismos de estas arritmias y el desarrollo de las técnicas de ablación hayan progresado en forma paralela y simultánea, enriqueciéndose mutuamente.

En este artículo, el autor realiza un resumen de los datos obtenidos de estudios clínicos que facilitaron la comprensión de la patogénesis de la FA.

### Características electrofisiológicas de las venas pulmonares

El automatismo incrementado, la actividad desencadenante y el fenómeno de reentrada son mecanismos arritmogénicos. Si bien no hay datos definitivos, los pocos estudios realizados en seres humanos ayudan a comprender el comportamiento de cada uno de ellos. En un estudio en pacientes con FA

paroxística se observó que el período refractario efectivo (PRE) no presentaba diferencias entre sujetos con FA y controles. Sin embargo, en los pacientes con FA fue de menor duración en la región distal de las venas pulmonares (VP) en comparación con la región proximal. Además, las despolarizaciones espontáneas originadas en las VP pueden bloquearse con betabloqueantes, con bloqueantes de los canales de calcio o con procainamida. En contraste, un estudio posterior demostró que los PRE fueron más cortos en los pacientes con FA que en los controles y se encontró una disminución de la conducción dentro de las VP en los sujetos con FA.

Estos hallazgos sugieren que hay un sustrato electrofisiológico dentro de las VP que facilita el mecanismo de reentrada debido a la heterogeneidad de períodos refractarios y de conducción decreciente.

Por otro lado, la dependencia de un estímulo adrenérgico y de la presencia de ritmos automáticos disociados de las VP aisladas de la aurícula izquierda (AI) sugieren la automatización como otro mecanismo involucrado. Una observación interesante durante la ablación de las VP de la AI es que ni bien se desconectan ambas estructuras la actividad eléctrica dentro de las VP se prolonga y, a veces, se resuelve la taquicardia. Esto sugiere que el miocardio que rodea las VP depende del estímulo eléctrico proveniente de la AI para mantener las taquicardias originadas en este vaso. Los fenómenos de reentrada, el automatismo y la actividad disparadora no son mutuamente excluyentes y uno o más de ellos cumplen un papel en el inicio y mantenimiento de la FA.

### Arritmogénesis de las VP y en otros focos

Se demostró que tanto la actividad eléctrica rápida y repetitiva dentro de las VP como las taquicardias de este origen tienen una duración del ciclo menor que la del miocardio de la AI. Esto podría ser un factor clave en el inicio y mantenimiento de un estado de FA. Las taquicardias originadas en las venas pulmonares podrían participar de las recurrencias de la arritmia en el período inmediato de la restauración del ritmo sinusal.

Otros sitios que contribuyen al mantenimiento de esta arritmia son la vena cava superior, el seno coronario y el ligamento de Marshall. Respecto del seno coronario, se sabe que además de ser el sitio desde el cual se disparan circuitos de macroentradas durante el aleteo auricular, puede participar de taquicardias que perpetúan la FA. El ligamento de Marshall es una fuente potencial de descargas espontáneas que podrían actuar como iniciadoras.

Entre las posibles combinaciones de estos sitios pareciera que hay redundancia entre ellos para mantener la FA. Por ello el autor concluye que el mantenimiento de la FA se da por una suma de combinaciones de mecanismos y no por un solo mecanismo.

### La ablación como tratamiento de la FA

Luego de varias ablaciones focales de VP, que resultaron en una alta incidencia de FA recurrente, el aislamiento completo de toda las VP por ablación a nivel del *ostium* se convirtió en la práctica más aceptada. A pesar del 100% de eficacia a corto plazo del aislamiento completo de las VP, sólo un 66% de los pacientes permanecen libres de FA en ausencia de drogas antiarrítmicas. Esto podría sugerir que los mecanismos que desempeñarían un papel en la génesis de la FA en sujetos con FA paroxística y persistente varían de paciente en paciente.

La técnica de ablación circunferencial es una alternativa al aislamiento de VP por separación a través del *ostium*. Esta engloba de 1 a 2 cm desde el *ostium* de las venas pulmonares hasta el istmo de la aurícula mitral y de la aurícula izquierda.

En un estudio de pacientes con FA paroxística, la técnica de ablación circunferencial demostró una eficacia superior. Las explicaciones posibles de esta eficacia, que se relacionan con la ablación circunferencial, señalan que podría eliminar circuitos localizados alrededor de las venas pulmonares, disminuir el área de perpetuación de múltiples vías, producir la

desnervación autonómica y eliminar los focos no localizados en las VP. Es posible, entonces, que la mayor eficacia de la ablación circunferencial se deba a mecanismos no dependientes de las VP.

Los electrogramas complejos podrían ser parte de tratamientos destinados a eliminar varios de los mecanismos que desempeñan un papel en la génesis de la FA. Tales mecanismos incluyen focos de taquicardia, circuitos de reentrada y/o inervación autonómica.

En relación con los electrogramas complejos, dos estudios demostraron que las FA se pueden eliminar por radiofrecuencia sin producir la ablación de las VP. Se observó un 90% de eficacia con tratamiento de radiofrecuencia en pacientes con FA paroxística o persistente. Es necesario contar con más datos para poder evaluar con más profundidad los beneficios y las desventajas de ambas modalidades terapéuticas.

### Inervación autonómica

El papel de la inervación autonómica es conocido. La estimulación vagal de la aurícula provoca acortamientos de los PRE que facilitan las despolarizaciones auriculares espontáneas. La eliminación de la respuesta vagal que tiene lugar durante la ablación por radiofrecuencia mejora la ablación circunferencial de la aurícula izquierda. Sin embargo, no está claro si la desnervación autonómica por sí misma y como único tratamiento podría ser efectiva.

La terminación de la FA y no inducibilidad se han propuesto como objetivos de tratamiento para todo tipo de arritmias. El significado clínico de la no inducibilidad de la FA se observó por primera vez en pacientes con FA paroxística, a quienes se les realizó ablación ostial segmentaria de la VP. Los pacientes que no presentaron FA inducible luego del tratamiento tuvieron una evolución favorable. Dos estudios recientes señalaron que tanto la ablación lineal auricular como la ablación circunferencial de la aurícula izquierda transformaron la FA en no inducible. Es posible que en pacientes que tienen FA inducible, la ablación inicial no elimine el mecanismo responsable de la perpetuación de la FA. Queda por demostrar si la FA puede tratarse y volverse no inducible a través de mecanismos específicos.

### Conclusiones

La búsqueda de información para comprender y tratar la FA ha dado origen a muchos estudios que aportaron datos de valor. Tomados en conjunto, la conclusión que el autor toma de ellos es que la FA es muy compleja y que su génesis es multifactorial. Es claro que, a diferencia de otras taquicardias supraventriculares o arritmias ventriculares que se originan de un único fenómeno, la FA involucra un amplio espectro de arritmias, a partir de FA paroxísticas a crónicas. En un extremo del espectro, la FA sería iniciada y mantenida por un único foco de taquicardia localizado dentro de una vena torácica. Por el otro lado, la FA podría depender de mecanismos que surgen como resultado del remodelado electroanatómico y se vuelve independiente del foco primario. Las otras posibilidades pueden ubicarse entre estos dos extremos.

Por todos estos motivos, el mejor tratamiento en un paciente se origina en la eliminación de los mecanismos específicos que actúan en ese individuo en concreto. Estudios posteriores demostrarán si esta aproximación terapéutica es útil.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06309003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06309003.htm)

## 11 - Aspectos Morfológicos y Funcionales de la Arteria Coronaria Causal de Síndrome Coronario Agudo

Elbaz M, Rioufol G, Carrie D y colaboradores

Service de Cardiologie B, Hôpital Rangueil, Toulouse, Francia

[Aspects Morphologiques et Fonctionnels de l'Artère Coronaire Coupable d'un Syndrome Coronaire Aigu]

Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux  
98(11):1050-1056, Nov 2005

*Las pruebas farmacológicas de provocación y la ecografía endovascular complementaria de la angiografía permiten certificar un proceso ateromatoso inestable o la aterotrombosis parcial enmascarada por un remodelado positivo.*

El mayor conocimiento acerca de la aterotrombosis coronaria durante los últimos años parece haber logrado un avance en la comprensión del proceso trombótico, lo que permite llevar a cabo un abordaje terapéutico anticipado y evitar secuelas ventriculares irreversibles. En la sala de coronariografía, ante un paciente con angina inestable, no plantea tantos problemas el diagnóstico de la estenosis coronaria pericárdica como el análisis de su complejidad morfológica aterotrombótica y la identificación de una o varias lesiones poco o nada estenosantes, en un segmento coronario que angiográficamente se encuentra escasamente o en absoluto alterado.

### Aspectos morfológicos de la placa vulnerable

Fenómenos aterotrombóticos producen el cuadro clínico de los síndromes coronarios agudos, y la formación del trombo depende de la modificación en la estructura de una placa aterosclerótica vulnerable, puesto que presenta características morfológicas, biológicas y funcionales propicias para tal cambio estructural. Las modificaciones más frecuentes en la placa son la ruptura (70%), la erosión (30%) y, excepcionalmente, el nódulo calcificado superficial.

La ruptura de la placa se define como una dislocación importante en la parte yuxtaluminar de la capa fibrosa, la que encapsula una zona denominada corazón necrótico o lipídico, con propiedades mecánicas particulares debido a que no posee arquitectura colágena y a que, en general, contiene líquido, células necróticas y lípidos a 37° C. La ruptura abrupta produce la exposición sanguínea a numerosos componentes trombogénicos.

Los elementos morfológicos que caracterizan una placa vulnerable son la superficie mayor del 60% de la arteria, la excentricidad geométrica, una cápsula que englobe un cuerpo necrótico o lipídico que ocupe más del 20% de la superficie arterial total, y el espesor de la cápsula que deja una luz vascular inferior a 65 micrones. En el aspecto clínico, la ruptura de la placa es un suceso detectable cuando la trombosis subsecuente es capaz de disminuir o interrumpir el flujo coronario e inducir la isquemia miocárdica.

La erosión de la placa se caracteriza por el laminado del endotelio, sobre el cual aparece una importante infiltración inflamatoria macrofágica y linfocitaria, que es responsable de la adhesión y la activación plaquetarias.

La multiplicidad de ruptura de placas, detectada recientemente, obedece a una desestabilización global de la red coronaria con características inflamatorias pancoronarias, cuyos mecanismos todavía se desconocen.

Entre los métodos de exploración actualmente disponibles para pesquisar y analizar las placas vulnerables se encuentran la angiografía coronaria, la ecografía endocoronaria, la tomografía y el barrido angiográfico con escáner. Entre ellos, el examen que ofrece la mejor calidad diagnóstica es la ecografía endocoronaria, si bien la

presencia de trombos, no distinguibles del resto de la pared por medio de ultrasonido, hace que el análisis morfológico de la lesión sea muy riesgoso.

### Vasomotricidad y síndrome coronario agudo

Los conceptos de disfunción endotelial y ruptura de la placa llevaron a abandonar progresivamente la noción de angina de pecho con coronarias sanas, ya que en el lugar de un espasmo focal la ecografía endocoronaria ha permitido observar lesiones ateromatosas a veces ignoradas por la coronariografía. Por otra parte, las pruebas farmacológicas que utilizan la acetilcolina establecieron la relación entre la disfunción endotelial, la disminución de producción del monóxido de nitrógeno y la vasoconstricción paradójica.

En general, la aparición de manifestaciones coronarias agudas se asocia con el fenómeno trombótico inducido por la ruptura de una placa ateromatosa, focalizado en el contenido de la placa y los mediadores celulares y moleculares. El papel de la vasomotricidad sobre la ruptura ha sido subestimado, pero datos de estudios recientes confirman que la existencia de inflamación sistémica puede favorecer la activación focal o general del endotelio. Por lo tanto, esa anomalía vasomotora endotelial se encuentra en el centro de la hemodinamia y de la biología del vaso patológico y constituye un objetivo terapéutico que influye en el pronóstico. Recientemente, los autores observaron que la aparición del síndrome coronario agudo se acompaña, con frecuencia, de disfunción endotelial a nivel de las arterias no responsables del síntoma, consideradas sanas; esta disfunción endotelial es reversible y tiende a corregirse en la casi totalidad de los casos a distancia del episodio agudo. Por lo tanto, el estado inflamatorio general, los mediadores circulantes, la migración de micropartículas y factores aún desconocidos pueden desencadenar esa generalización transitoria de la disfunción endotelial sistémica observada en el curso del síndrome coronario agudo.

Por tal motivo, las anomalías de la vasomotricidad desempeñan un papel importante en la aparición del síndrome coronario agudo, y los conocimientos actuales en epidemiología, genética y fisiología permiten diferenciar dos tipos de trastornos funcionales: 1) las disfunciones endoteliales que se integran en el cuadro de la enfermedad de la aterosclerosis e influyen en su pronóstico (se asocian con las complicaciones de las lesiones ateromatosas y a sus manifestaciones clínicas y pueden tener características sistémicas) y 2) las anomalías vasomotoras independientes de un trastorno inicial, dado que al verse afectada la capa media o adventicia arterial puede inducir vasoespasmo, generalmente benigno, pero recidivante que, si se prolonga, puede llevar a la alteración funcional del endotelio, con riesgo de trombosis.

El contexto clínico —en lo que concierne a la edad, los factores de riesgo, la raza, las características de los síntomas—, los exámenes funcionales y las exploraciones morfológicas pueden ayudar a distinguir las manifestaciones vasomotoras frecuentes, que aparecen en el cuadro de la disfunción endotelial, de aquellas más raras asociadas a un espasmo de otro origen. Un síndrome coronario agudo sin lesión angiográfica visible debe ser explorado funcionalmente por medio de los distintos exámenes vasomotores efectuados en condiciones óptimas, y al interrumpir los tratamientos farmacológicos capaces de modificar la vasomotricidad.

### Consecuencias para la práctica clínica

Los síndromes coronarios agudos debidos a una placa aterotrombótica estenosante no plantean problemas de tipo diagnóstico y cuentan con terapéuticas establecidas y validadas. Por el contrario, el síndrome coronario agudo puede resultar más difícil de diagnosticar cuando sólo existen simples irregularidades parietales o cuando la angiografía no revela ninguna enfermedad. Es en ese contexto que la exploración vasomotora y morfológica del vaso presenta su mayor importancia diagnóstica, dado que puede permitir establecer

fehacientemente la presencia de un proceso ateromatoso inestable o una aterotrombosis parcial enmascarada por remodelado positivo, y determinar la existencia de trastornos vasomotores asociados que permitan orientar el tratamiento, concluyen los autores.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat047/06309004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06309004.htm)

## 12 - Prevención de Eventos Cardiovasculares en Ancianos

Andrewes WF, Bussy C y Belmin J

Service de Gériatrie, Hôpital Charles Foix et Université Paris 6, Ivry-sur-Seine, Francia

[Prevention of Cardiovascular Events in Elderly People]

Drugs Aging 22(10):859-876, 2005

*La prevención cardiovascular debería implementarse más ampliamente en ancianos, esto contribuiría a mejorar la salud y la calidad de vida en este creciente segmento de la población.*

La enfermedad cardiovascular (ECV) se relaciona esencialmente con la aterosclerosis, que comienza a desarrollarse en etapas tempranas de la vida y tiene un curso progresivo. Si bien la dislipidemia (DLP) es un determinante mayor en la patogénesis de esta enfermedad al promover la aterogénesis y acelerar el crecimiento de las placas de ateroma, otros procesos asociados al envejecimiento promueven la aparición de complicaciones. Muchos estudios epidemiológicos informaron que otros factores de riesgo comunes en el anciano, como hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y estilo de vida sedentario, influyen en la aterosclerosis y sus complicaciones. La prevención cardiovascular (CV) en el anciano no sólo debería considerar HTA y DLP sino otros factores de riesgo, como fibrilación auricular (FA), estenosis carotídea y hábito de fumar. Los autores revisaron la bibliografía relacionada con la prevención de la ECV en el anciano. El objetivo principal consistió en determinar si la prevención CV es efectiva en este grupo etario. Cerca del 80% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) son resultado de un evento isquémico, de los cuales el 50% se relaciona con la enfermedad aterosclerótica de arterias intracerebrales y extracerebrales, cerca del 20% se asocia con embolismo de origen cardíaco y 25% es el resultado de la oclusión de una de las pequeñas arterias perforantes cerebrales. La HTA, la enfermedad cardíaca y la aterosclerosis de la aorta torácica y carotídea son las etiologías principales del ACV isquémico en el anciano.

La importancia de la reducción del riesgo de ACV se relaciona con la magnitud del descenso de la presión arterial (PA). Se informó que cada 5 mm Hg de reducción de la PA sistólica se produjo una disminución de 9.5% en la morbilidad y mortalidad CV. Un metaanálisis conducido por Staessen y col. encontró que, comparada con la HTA diastólica, la HTA sistólica tiene una más fuerte correlación con todas las causas de mortalidad y ACV en pacientes no tratados.

Si bien no hay evidencia de que la reducción del riesgo de ACV se relaciona con el tipo de droga utilizada, un metaanálisis encontró una mayor reducción de riesgo marginal con diuréticos o betabloqueantes que con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y con bloqueantes cálcicos que con estos últimos.

El tratamiento muestra un efecto positivo aun en pacientes muy ancianos, mayores de 80 años; es decir, no hay una edad

umbral por encima de la cual la HTA no deba tratarse. El estudio PROGRESS confirmó la importancia de la reducción de la PA en la prevención secundaria del ACV.

### Anticoagulantes para la prevención del ACV en ancianos con FA

La FA es la arritmia más prevalente y se asocia con un incremento del riesgo de ACV de 5 veces en comparación con el ritmo sinusal. Se estableció que los pacientes de 75 años o más con FA aislada presentan un riesgo anual de ACV de 4% a 8%. La warfarina es efectiva en reducir el riesgo de ACV y de enfermedad tromboembólica en pacientes con FA no reumática, con una reducción del riesgo que llega al 61% comparada con placebo. Es importante utilizar la menor dosis útil de anticoagulación para minimizar el riesgo de sangrado, fundamentalmente en los ancianos. La mayor protección parece alcanzarse con un RIN entre 2 y 3. La aspirina ofrece sólo una modesta protección contra el ACV en pacientes con FA.

Por su parte, Fihn y col. comunicaron un aumento de 4 veces de hemorragia fatal en pacientes mayores de 80 años en comparación con los menores de 50. De este modo, la edad mayor de 75 u 80 años se debería considerar un factor de riesgo para hemorragia fatal por warfarina, pero probablemente no un factor de riesgo para sangrado no fatal. Debido al impacto del ACV, la relación riesgo-beneficio para la warfarina favorecería el tratamiento de individuos muy ancianos cuando la edad avanzada es el único factor de riesgo de sangrado.

Recientemente se informó que un inhibidor de la trombina, ximelagatran, es efectivo en la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA. En un estudio que comparó su eficacia contra warfarina se demostró la no inferioridad del ximelagatran y no se observaron diferencias en la incidencia de sangrado mayor, pero la aparición de sangrado total fue menor que con warfarina. En el 6% de los pacientes se observó aumento de las enzimas hepáticas y se documentó un caso fatal de enfermedad hepática y otro sugestivo de esta enfermedad. Debido a que este tratamiento tiene eficacia similar a la warfarina y su utilización no es complicada (empleo de dosis fijas y vigilancia biológica sencilla), esta droga es de gran interés para ancianos con FA.

Se informó que un alto nivel de colesterol total (CT) se asocia con un aumento significativo del riesgo de ACV isquémico fatal y no fatal, en el orden del 25% comparado con las personas con CT normal. Sin embargo, el riesgo de ACV tromboembólico no se relacionó en forma significativa con la hipercolesterolemia luego de ajustar por otros factores de riesgo en hombres en el *Honolulu Heart Program* y en el *Framingham Study*. El estudio 4S informó una reducción significativa en la incidencia de ACV en pacientes que reciben simvastatina, lo mismo se demostró para la pravastatina. El estudio PROSPER comunicó que la pravastatina no redujo la incidencia de ACV, comparada con placebo en personas de 70 a 80 años; sin embargo, se observó una tendencia a la reducción de la incidencia del accidente isquémico transitorio. En el *Heart Protection Study* (HPS), el tratamiento con simvastatina se asoció con una reducción significativa en la incidencia de ACV fatal y no fatal, este efecto fue de magnitud similar en sujetos de 70 años o más comparados con los más jóvenes.

### Conducta frente a la estenosis carotídea

También se informó que la endarterectomía carotídea es más efectiva en pacientes de 75 años o más con estenosis carotídea del 50% a 99% que en pacientes más jóvenes. El tratamiento médico con antiagregantes y la modificación de los factores de riesgo es más apropiada para pacientes sintomáticos con estenosis menor del 50%.

El metaanálisis *Antiplatelet Trialists Collaboration* concluyó que los antiplaquetarios reducen el riesgo de ACV en el 25%, y la reducción fue similar en pacientes con 65 años o más que en los más jóvenes. En pacientes con HTA y sin ECV previa, la aspirina no resultó más efectiva que el placebo para la prevención primaria del ACV; sin embargo, parece más apropiada que la warfarina para la prevención secundaria de

ACV no embólico en el anciano, debido a la eficacia similar y a la menor incidencia de sangrado.

### Prevención de la cardiopatía isquémica en el anciano

El estudio PROSPER informó que el tratamiento con estatinas produjo una reducción significativa del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica (CI). En el HPS, la simvastatina produjo una reducción significativa en la incidencia del primer infarto de miocardio (IAM) no fatal o muerte coronaria. El *Antiplatelet Trialists Collaboration* comunicó una reducción del 27% de complicaciones CV en pacientes tratados con aspirina, y este efecto fue similar en ancianos que en pacientes más jóvenes. El ximelagatran resultó efectivo en la prevención de muerte, IAM no fatal e isquemia recurrente en pacientes luego del IAM con una media de edad de 69 años.

Los betabloqueantes reducen de manera considerable el riesgo de muerte en ancianos sobrevivientes a un IAM, y este efecto sería similar en pacientes menores y mayores de 65 años. De igual forma, los IECA podrían prevenir eventos en individuos de alto riesgo. El estudio HOPE concluyó que el ramipril redujo significativamente la incidencia de IAM, comparado con placebo en pacientes de alto riesgo. El análisis por subgrupos reveló una reducción de riesgo similar o aun mayor en sujetos de más de 65 años en comparación con los pacientes más jóvenes. El SOLV informó que el enalapril redujo la morbilidad y mortalidad en pacientes asintomáticos con disfunción del ventrículo izquierdo y factores de riesgo coronarios.

Varios estudios informaron que el tratamiento de la HTA disminuye la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC). Se comunicó que el tratamiento de primera línea con diuréticos, betabloqueantes o IECA reduce significativamente la incidencia de esta enfermedad. Algunos estudios que compararon diferentes esquemas de tratamiento para la prevención de la IC comunicaron que los diuréticos fueron más efectivos que los alfabloqueantes, bloqueantes cálcicos y aun los IECA.

El estudio HOPE informó que el ramipril es capaz de reducir la incidencia de IC en pacientes con alto riesgo de eventos CV, y este efecto fue independiente de la HTA y la disfunción del ventrículo izquierdo (VI). Se comunicó que la vacunación antigripal redujo el número de internaciones por IC.

Por otra parte, se comunicó que el cese del hábito de fumar reduce el riesgo de mortalidad; en sujetos de 65 años o más, este riesgo fue similar en quienes nunca fumaron y en los que habían dejado en los 20 años previos, lo que enfatiza los beneficios del cese del tabaquismo independientemente de la edad.

Varios estudios epidemiológicos comunicaron que los ancianos que realizan actividad física presentan mejor evolución CV que los individuos sedentarios de la misma edad. Se encontró que los hombres sedentarios que comenzaron con actividad física al menos de leve intensidad mostraron menor mortalidad que los que permanecieron sedentarios.

Algunos estudios observacionales hallaron que los ancianos que consumen vegetales, frutas, cereales y pescado no frito demuestran mejor evolución CV que los que no lo hacen. La dieta mediterránea se asocia con menor mortalidad CV en el anciano.

### Conclusiones

La prevención CV no sólo es importante en pacientes de mediana edad sino que debe implementarse en los ancianos, quienes padecen un estadio más avanzado de aterosclerosis. Los beneficios CV de la prevención son notablemente evidentes cuando los resultados de la intervención se expresan en número de eventos CV evitados más que como modificaciones del riesgo relativo.

Los autores concluyen que la prevención CV debería ser más ampliamente implementada en los ancianos, incluidas las personas mayores de 75 años, y esto contribuiría a mejorar la salud y la calidad de vida en este segmento creciente de la población.

## Novedades distinguidas

Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de una columna.

### 13 - Efectividad y Seguridad de las Combinaciones de Fármacos en las Dislipidemias

Saseen J, Tweed E

*Journal of Family Practice* 55(1):70-72, Ene 2006

En la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, también conocidos como estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, pravastatina y simvastatina), reducen el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). A pesar de que usualmente la monoterapia resulta efectiva, con frecuencia pueden requerirse terapias combinadas para alcanzar los objetivos con respecto al LDLc. El ezetimibe, la niacina y los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, presentan efectos complementarios que los señalan como agentes apropiados para su uso en combinación con las estatinas.

El agregado de un secuestrador de ácidos biliares a la monoterapia con estatinas no parece incrementar el riesgo de toxicidad sistémica. Una revisión sistemática concluyó que el agregado de colestipol o colestiramina a una estatina provee una reducción adicional del LDLc que va del 7% al 20%. Por su parte, la combinación de una estatina con ezetimibe brinda una reducción adicional del 12% al 21%. A pesar de que es considerada segura, la adición de ezetimibe aumenta la incidencia de transaminasas hepáticas elevadas desde 0.4% hasta 1.3%. La combinación de estatinas con fibratos puede utilizarse para tratar la dislipidemia a través de la reducción del LDLc en más del 40% y de los triglicéridos en más del 50%, al tiempo que determina un aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) superior al 20%. Estudios clínicos prospectivos han demostrado que se produce regresión de las lesiones ateroscleróticas con el uso de esta combinación, pero también señalaron un riesgo aumentado de miopatía. Un análisis de 36 ensayos clínicos que evaluaban el empleo conjunto de estatinas con fibratos mostró que en el 0.12% de los pacientes apareció miopatía, aunque ninguno presentó rhabdomiólisis o insuficiencia renal. Los expertos creen que el riesgo de miopatía es mayor con gemfibrozil que con el fenofibrato, debido a la inhibición ejercida por el primero sobre la glucuronidación de las estatinas. De esta manera, las máximas dosis aprobadas de lovastatina, simvastatina y rosuvastatina se reducen a 20, 10 y 10 mg, respectivamente, cuando son empleadas junto con gemfibrozil. La adición de niacina a la monoterapia con estatina puede modificar la dislipidemia al igual que la combinación de la última con un fibrato, a través de la reducción del LDLc y de los triglicéridos y del aumento del HDLc. Los pacientes presentan mayor intolerancia a la asociación de estatina con niacina que a la de estatina más fibrato pero, al mismo tiempo, resulta menor el riesgo de miopatía.

El *National Cholesterol Education Program* de los EE.UU. recomienda el agregado de un secuestrador de ácidos biliares, niacina o ezetimibe a una estatina cuando se requiere un efecto adicional en la reducción del LDLc para alcanzar los niveles deseables. Al mismo tiempo, recomienda la adición de niacina o un fibrato a una estatina para disminuir el colesterol no HDL en los pacientes con niveles de triglicéridos elevados y HDLc bajos en forma persistente. Por su parte, la *American Association of Clinical Endocrinologists* recomienda el uso de estas combinaciones en los casos de dislipidemia grave, respuesta inadecuada a la monoterapia, efectos adversos dependientes de la dosis y ciertas dislipidemias mixtas. Sin

embargo, la *American Heart Association*, el *American College of Cardiologists* y el *National Heart, Lung and Blood Institute* advierten que el uso de las combinaciones de estatinas y fibratos (especialmente con gemfibrozil) o de estatinas y niacina son factores de riesgo para la aparición de miopatía.



Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat047/06316031.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06316031.htm)

### 14 - Relación entre Adiponectina, Resistencia a la Insulina y Disfunción Endotelial

Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M y colaboradores

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90(8):4615-4621, Ago 2005

La obesidad es un importante factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Si bien el mecanismo que relaciona la masa grasa con la enfermedad vascular no se conoce en profundidad, se ha observado que los individuos obesos presentan disfunción endotelial vascular, la cual es fundamental para la patogenia de la aterosclerosis y además predice riesgo cardiovascular. Sin embargo, la base molecular de la asociación entre la adiposidad y la función endotelial es poco clara. El tejido adiposo secreta adipocitoquinas, sustancias bioactivas que pueden afectar la función vascular. Entre ellas, la adiponectina es una molécula que parece tener importantes propiedades antiaterogénicas y anti-diabéticas. Se han detectado bajas concentraciones de adiponectina en individuos obesos, con resistencia a la insulina o con diabetes tipo 2 y en los sujetos con alto riesgo de enfermedad coronaria. Los estudios *in vitro* sugieren que la adiponectina reduce el desarrollo de aterosclerosis al inhibir la adhesión de monocitos, la formación de células espumosas y la proliferación de células del músculo liso, y al estimular la producción de óxido nítrico. En los seres humanos, la hipoadiponectinemia se asocia con una función endotelial deficiente en los pacientes diabéticos e hipertensos y también en individuos sanos.

Este trabajo tuvo por objeto examinar la relación entre la adiponectina, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial y su asociación con los trastornos inflamatorios y metabólicos típicos de la obesidad en una población sana no obesa. El estudio se llevó a cabo en adolescentes con el fin de evaluar el papel de la adiponectina en la aparición temprana de resistencia a la insulina y enfermedad vascular, sin la presencia de los factores de riesgo habituales en una población adulta. Participaron 294 adolescentes (13-16 años) con diferentes masas corporales.

Los autores hallaron que la concentración más baja de adiponectina se asoció con índices de resistencia a la insulina, pero no con la disfunción endotelial ni la distensibilidad arterial. Estos datos avalan la hipótesis de que la adiponectina afecta la sensibilidad a la insulina, aun en los jóvenes, pero no influye en el desarrollo temprano de disfunción endotelial en el proceso aterosclerótico.

La asociación entre los bajos niveles de adiponectina y la resistencia a la insulina en los adolescentes adquiere más importancia en el contexto de la epidemia actual de obesidad infantil. Los hallazgos sugieren la posibilidad de que una menor concentración de adiponectina resulte clave para un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad vascular. Esta baja concentración tiene un valor predictivo para el riesgo futuro

de diabetes tipo 2 en individuos mayores, en poblaciones de alto riesgo y en los niños obesos.

Por lo tanto, concluyen los autores, el papel de la adiponectina en la patogenia de la resistencia a la insulina en los jóvenes merece una mayor investigación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06206012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06206012.htm)

## 15 - Efectividad de un Programa Multidisciplinario para el Tratamiento del Sobrepeso

Malone M, Alger-Mayer S, Andersen D

*Annals of Pharmacotherapy* 39(12):2015-2020, Dic 2005

El programa de tratamiento del sobrepeso y la obesidad evaluado en el presente estudio representa un modelo multidisciplinario de atención ambulatoria que parece tener éxito en lo que se refiere a la modificación del estilo de vida. En su documento *Healthy People 2010*, el Departamento de Salud de los EE.UU. identificó los principales indicadores de salud que deberían mejorar la longevidad y la calidad de vida de la población general. Entre los 10 desafíos establecidos como prioritarios en cuanto a la salud, los dos primeros estuvieron referidos a la actividad física, y el sobrepeso y la obesidad. Este documento fue redactado en un país donde del 60% al 65% de la población presenta sobrepeso. Las recomendaciones actuales establecen la dieta y el ejercicio como paso inicial y componente básico en el tratamiento de la obesidad. Muchos individuos que presentan sobrepeso u obesidad requieren una intervención más profunda, como farmacoterapia o cirugía; sin embargo, motivar a los pacientes a adoptar un nuevo estilo de vida resulta fundamental para el logro del éxito en el largo plazo. Varios estudios han señalado a las modificaciones en el estilo de vida como un medio para lograr el control del peso a lo largo del tiempo.

Sin embargo, pocos trabajos describen la participación de los farmacéuticos, en asociación con otros profesionales de la salud, en el esfuerzo nacional para reducir el sobrepeso y la obesidad, a pesar de su reconocido mayor contacto con la población. El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución de un grupo de participantes en un programa de control del peso que contaba con un equipo multidisciplinario codirigido por un farmacéutico.

Del programa participaron pacientes mayores de 18 años con índice de masa corporal  $> 27 \text{ kg/m}^2$  y uno o más trastornos comórbidos de la obesidad (hipertensión, diabetes mellitus o dislipidemia). Los principios básicos incluyeron dieta, ejercicio y modificación de conductas. El programa consistió en sesiones semanales de una hora de duración a lo largo de un período de 20 semanas, y los profesionales a cargo fueron un médico especialista en nutrición, un farmacéutico y un psicólogo.

A través de cuestionarios específicos fueron evaluadas la calidad de vida, la presencia y grado de importancia de los «atracones» y la prevalencia de síntomas depresivos, tanto al inicio del estudio como luego de su finalización.

Entre 2001 y 2004, un total de 90 participantes (74 del sexo femenino) con una edad promedio de 48 años ingresaron en el programa. El peso de los pacientes que lo completaron ( $n = 59$ ) se redujo desde un promedio de 100.9 kg al inicio hasta 97.3 kg en la semana 10 y hasta 95.9 kg en la semana 20. Al finalizar el programa se observó una mejoría en la calidad de vida y una reducción en la frecuencia de los «atracones» así como de los síntomas depresivos.

Los autores afirman que su experiencia con este programa demuestra la oportunidad que representa una estrategia multidisciplinaria en la motivación para la pérdida de peso y la mejoría de la calidad de vida. Muchos programas son impartidos por personas que no son profesionales de la salud y

no incluyen el tratamiento médico de los pacientes. Los programas brindados en los centros de atención primaria y en los hospitales deberían aprovechar la experiencia profesional con la que cuentan para ayudar a los pacientes de alto riesgo con múltiples comorbilidades relacionadas con la obesidad. En la presente experiencia se ha demostrado que el farmacéutico puede ser un miembro valioso de un equipo para el tratamiento de la obesidad. A pesar de los muchos recursos disponibles podría ser necesario extender las oportunidades de aprendizaje a los profesionales de la salud de todas las especialidades con el objeto de facilitar el asesoramiento a los individuos con sobrepeso u obesidad, lo cual resultaría importante para controlar la creciente epidemia de obesidad en los EE.UU.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06207009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06207009.htm)

## 16 - Cambios Recientes en el Diagnóstico y Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio

Zahger D, Hod H, Gottlieb S

*International Journal of Cardiology* 106(2):164-169, Ene 2006

Entre 2000 y 2002 se produjeron notables cambios en la casuística, cantidad y distribución de los diagnósticos en las unidades de cuidados coronarios (UCC). Es probable que esto se explique en parte por la introducción de la troponina y la nueva definición de infarto agudo de miocardio (IAM) del *American College of Cardiology* y la *European Society of Cardiology*.

Durante el mismo período, diversos estudios aleatorizados han demostrado el beneficio de nuevas drogas y de la estrategia invasiva de rutina en los sujetos con alto riesgo, lo que determinó la revisión de las normas para el manejo de los pacientes con IAM sin elevación del segmento ST (SESST). Los autores de este trabajo afirman que el impacto de dichos cambios en la casuística, las características, el tratamiento y la evolución de los pacientes en la práctica diaria en las UCC aún no ha sido evaluado en amplios registros. En particular, la aplicabilidad de una estrategia invasiva de rutina en la práctica diaria en pacientes no seleccionados aún debe ser evaluada en profundidad. Los datos del registro de los pacientes con IAM SESST son, en su mayoría, previos a los mencionados cambios en el criterio de diagnóstico y las normas de práctica. Por eso, existe una necesidad de actualizar la información referida a los cambios en las características, el tratamiento y la evolución de estos pacientes. Un trabajo recolectó datos de los sujetos con IAM internados en 26 UCC de Israel desde el año 1990, los cuales reflejan una población amplia y no seleccionada de pacientes. En esta investigación se usó dicho registro con el objeto de examinar las características clínicas, el tratamiento y la evolución de los pacientes con IAM SESST internados durante 2002, y analizar los cambios ocurridos en dichas variables a partir de 2000.

Se compararon la cantidad de casos registrados, las variables al inicio, el tratamiento, la evolución y la distribución de los diagnósticos en los pacientes con IAM SESST internados antes de la introducción de la troponina y de la nueva definición de IAM ( $n = 729$ , año 2000) con los correspondientes a los pacientes internados con posterioridad ( $n = 970$ , año 2002).

La cantidad de individuos con IAM SESST en 2002 aumentó un 33% con respecto a la observada en 2000 sin haberse registrado cambios en el número de camas, en tanto que el número de pacientes con IAM con elevación del segmento ST permaneció estable. La tasa de IAM creció 16% y la estadía hospitalaria se redujo en un día. La disponibilidad de valores de troponina aumentó desde el 20% en 2000 hasta el 60% en 2002. La proporción de pacientes que recibieron el diagnóstico

de IAM SESST aumentó en forma significativa y en mayor medida en los centros con elevado empleo de troponina. Durante 2002 se produjo un significativo aumento en la utilización de los medicamentos recomendados en las normas, al igual que en el empleo de angiografía coronaria e intervención. Por su parte, la mortalidad a los 30 días se redujo en un 35%.

Los autores del presente trabajo sostienen que éste es el primero en describir, a partir de un amplio registro, los cambios sustanciales producidos en las UCC luego de la introducción de la troponina y la nueva definición de IAM. El gran aumento de la carga de IAM SESST, junto con la actual recomendación de una estrategia invasiva de rutina en los pacientes de alto riesgo, podrían incrementar en forma significativa la carga sobre el laboratorio de cateterización. Además, el aumento de la carga sobre las UCC se asocia con una reducción de la estadía hospitalaria, lo cual, sostienen los autores, debe estudiarse en profundidad con el objeto de determinar sus consecuencias. Por último, agregan, la adhesión a las normas es creciente, lo que probablemente contribuya a una reducción en la mortalidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06217000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06217000.htm)

## 17 - Efectos de los Nutrientes en la Prevención y el Tratamiento de la Hipertensión

Houston M

**Progress in Cardiovascular Diseases** 47(6):396-449, May 2005

La hipertensión es una consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales. Los macronutrientes y los micronutrientes son esenciales en la regulación de la tensión arterial y, en consecuencia, de la lesión de los órganos blanco. Una óptima combinación impacta en forma significativa en la prevención y el tratamiento de la hipertensión, así como en sus potenciales complicaciones. Una estrategia integradora que se enfoque en la nutrición, las vitaminas, los antioxidantes, minerales, alimentos funcionales, la pérdida de peso, el ejercicio y el consumo adecuado de alcohol y cafeína, además del abandono del hábito de fumar junto con la administración de una terapia antihipertensiva resultará el método más apropiado para reducir la hipertensión y la lesión de los órganos blanco. El primer punto requerirá una combinación de modificaciones en el estilo de vida y una terapia farmacológica, especialmente en aquellos pacientes que presentan múltiples factores de riesgo, lesión de órganos blanco o enfermedad cardiovascular.

Los nutrientes determinan la cantidad y la actividad de proteínas específicas a través de la regulación de la transcripción genética, el procesamiento nuclear del ADN, y la estabilidad y degradación del ARN mensajero. Por eso, las interacciones entre los genes y los nutrientes representan un factor predominante en la promoción de los efectos, beneficiosos o perjudiciales, sobre la salud cardiovascular y la hipertensión. La nutrición puede prevenir, controlar y tratar la hipertensión a través de numerosos mecanismos biológicos vasculares. El estrés oxidativo parece iniciar y propagar la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, por lo que los antioxidantes podrían prevenir y controlar esta entidad. Los alimentos integrales y los concentrados de fitonutrientes presentes en las frutas, verduras y fibras, con combinaciones naturales de fitoquímicos balanceados, nutrientes, antioxidantes, vitaminas, minerales y macronutrientes y micronutrientes apropiados son generalmente superiores a las sustancias con sólo un componente en la prevención y el tratamiento de la hipertensión y la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, algunos nutrientes, simples o

compuestos, desempeñan un papel en el tratamiento de la hipertensión como complemento de una dieta óptima y otras modificaciones en el estilo de vida. Estas últimas deben ser incorporadas a la terapia y consisten en la realización de ejercicio, la reducción de peso, el abandono del hábito de fumar y la restricción en el consumo de alcohol y cafeína, entre otros aspectos.

Entre las acciones específicas de algunos nutrientes en la prevención y el tratamiento de la hipertensión se encuentran la actividad inhibitoria de la enzima convertidora de angiotensina (ajo, algas marinas, atún, sardina, yema de huevo, pollo, cinc y proteína de suero hidrolizada, entre otros), la actividad bloqueante de los canales de calcio (vitaminas C, B<sub>6</sub> y E, apio y ajo), la actividad bloqueante del receptor de angiotensina (potasio, ajo, vitaminas C y B<sub>6</sub>, y coenzima Q-10), el efecto diurético (taurina, vitamina B<sub>6</sub> y potasio), y la reducción de la actividad o la sensibilidad a la angiotensina II (potasio, ajo, vitaminas C y B<sub>6</sub>, y coenzima Q-10). Además, algunos presentan una actividad de factor natriurético auricular (taurina), aumentan el óxido nítrico (l-arginina, ácidos grasos poliinsaturados, ajo y vitaminas C y E), reducen la microalbuminuria (restricción de sodio), modulan la sensibilidad del barorreceptor (potasio) y producen vasodilatación en forma directa (potasio, magnesio, calcio, fibra, ajo y vitamina C).

Muchos de los componentes naturales de los alimentos actúan en forma similar a clases específicas de agentes antihipertensivos. A pesar de que la potencia de estos componentes puede ser menor que la de los fármacos, cuando se emplean en combinación con otros nutrientes, el efecto antihipertensivo aumenta.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06217006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06217006.htm)

## 18 - Factores de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes Aparentemente Sanos

Salazar Vázquez B, Rodríguez Morán M, Guerrero Romero F

**Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social** 43(4):299-303, Jul 2005

El síndrome metabólico representa un conjunto de factores de riesgo cardiovascular. Se caracteriza por la presencia de 3 o más de los siguientes indicadores: glucemia en ayunas  $\geq 110$  mg/dl, presión arterial  $\geq 130/85$  mm Hg, obesidad (circunferencia de cintura  $> 88$  cm en las mujeres y  $> 102$  cm en los hombres), triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc)  $< 40$  mg/dl en los hombres y  $< 50$  mg/dl en las mujeres. La obesidad central es el principal componente del síndrome metabólico, está asociada con un patrón desfavorable del perfil de lípidos y con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, lo cual se acompaña de un incremento en la incidencia de hipertensión arterial y diabetes tipo 2. Sin embargo, en las personas delgadas y en apariencia sanas se ha constatado dislipidemia y trastornos del metabolismo de la glucosa, lo que generó la denominación de «personas con peso normal metabólicamente obesas». Las definiciones anteriores corresponden a criterios diagnósticos en pacientes adultos. En la actualidad, no existen criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico en los niños y adolescentes, ni se han descrito las características de los niños con peso normal metabólicamente obesos. En las últimas décadas creció el interés por la identificación de la enfermedad cardiovascular y los factores de riesgo asociados en los niños y adolescentes. Sin embargo, la mayoría de las estrategias implementadas se dirigen a aquellos que presentan obesidad y no a quienes mantienen un peso normal, a pesar de que en estos últimos se ha demostrado una alta prevalencia de los mencionados factores. Los autores de este trabajo buscaron determinar la

distribución de los factores de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes con obesidad y sin ella.

El estudio incluyó a 165 niños y adolescentes con edades comprendidas entre 10 y 15 años, seleccionados en forma aleatoria de las escuelas primarias y secundarias de la ciudad mexicana de Durango. Los padres de los participantes respondieron a un cuestionario referido a los antecedentes familiares de diabetes tipo 2, hipertensión arterial y obesidad. Se midieron las variables antropométricas, la presión arterial y se tomaron muestras sanguíneas de los niños y adolescentes estudiados para la determinación de las concentraciones de glucosa, colesterol y triglicéridos. Se consideró hipertrigliceridemia cuando la concentración de triglicéridos fue  $\geq 150$  mg/dl, hipercolesterolemia a los niveles de colesterol  $\geq 170$  mg/dl, valores bajos de HDLc a aquellos  $\leq 40$  mg/dl y valores elevados de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad a los niveles  $\geq 130$  mg/dl. La obesidad y la hipertensión arterial fueron definidas por valores superiores al percentilo 95.

Del total de los participantes, cuyo promedio de edad fue 12.3 años, 55 presentaban obesidad. Los factores de riesgo cardiovascular identificados fueron la hipertensión arterial (en el 4.5% de los participantes no obesos y en el 6.7% de los obesos), la alteración de la glucemia en ayunas (6.4% y 14.5%, respectivamente), la hipertrigliceridemia (7.3% y 29.1%, respectivamente) y los niveles bajos de HDLc (8.2% y 30.9%, respectivamente). Sólo 8 niños (4.8%) reunieron criterios diagnósticos de síndrome metabólico, todos pertenecientes al grupo con obesidad, por lo que la prevalencia en dicho grupo fue del 14.5%.

Los resultados de este trabajo demuestran que existe una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los niños y adolescentes aparentemente sanos con edades comprendidas entre los 10 y 15 años, aun en aquellos con peso normal.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/des/des047/06221002.htm](http://www.siicsalud.com/des/des047/06221002.htm)

## 19 - Valor Pronóstico de la Microalbuminuria en Pacientes no Diabéticos con Infarto

Lekatsas I, Koulouris S, Triantafyllou K

*International Journal of Cardiology* 106(2):218-223, Ene 2006

La microalbuminuria es la elevación leve de la tasa de excreción urinaria de albúmina. Ha sido propuesta como un factor pronóstico independiente de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular tanto en los pacientes con diabetes mellitus como en aquellos sin esta entidad. Estudios recientes han demostrado que la excreción urinaria aumentada de proteínas parece representar una respuesta temprana y proporcional al infarto agudo de miocardio (IAM), y que brinda información pronóstica acerca de la mortalidad intrahospitalaria, la que se agregaría a la provista por la evaluación clínica y electrocardiográfica de la función del ventrículo izquierdo. Sin embargo, no se sabe si la microalbuminuria representa un factor predictivo importante de la mortalidad en los pacientes no diabéticos internados por IAM. La diabetes es una entidad clínica que afecta en forma significativa tanto la presencia de microalbuminuria como la de IAM, es por eso que podría actuar como covariable en la asociación entre ambos. Por otro lado, existe poca información acerca del papel de la microalbuminuria en la morbilidad y en la estratificación del riesgo posterior a un IAM. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la presencia de microalbuminuria podría predecir la morbilidad y la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes no diabéticos con IAM.

El estudio, de diseño prospectivo, incluyó 223 pacientes de los cuales 172 eran hombres. El principal objetivo fue la comparación de la mortalidad intrahospitalaria y de la aparición de eventos importantes no fatales durante la internación (edema pulmonar, angina posterior al infarto, extensión del infarto, complicaciones mecánicas, trastornos de conducción y arritmias ventriculares) entre los pacientes que al tercer día de internación presentaban microalbuminuria y aquellos en quienes no se observaba.

Una proporción significativa de los pacientes estudiados tenía microalbuminuria (33.6%), mientras que el 34% presentó algún evento intrahospitalario importante, fatal o no. El 2.7% de la población falleció en el hospital a causa de complicaciones cardiovasculares. Los pacientes con microalbuminuria mostraron una mayor tasa de mortalidad que los restantes (6.6% y 0.68%, respectivamente). Dentro de los eventos no fatales, la incidencia de edema pulmonar y de arritmias ventriculares fue sustancialmente superior en los sujetos con microalbuminuria en comparación con quienes no la presentaban (14.6% y 3.4%, y 12% y 3.4%, respectivamente). La suma de eventos fatales y no fatales fue significativamente más elevada en los pacientes con microalbuminuria comparados con el resto de los participantes (57.3% y 22.3%, respectivamente). El análisis de regresión múltiple demostró que la microalbuminuria y la fracción de eyección se relacionaban en forma independiente con la aparición de eventos intrahospitalarios de importancia.

Estos resultados sugieren que el hallazgo de microalbuminuria en el tercer día de internación en los sujetos no diabéticos con IAM representa un factor predictivo significativo de morbilidad y mortalidad. Es por eso que estos pacientes podrían requerir una terapia médica e intervencionista más agresiva antes de abandonar el hospital. Sin embargo, el posible papel de la microalbuminuria como un índice de estratificación del riesgo intrahospitalario en los sujetos con IAM aún se desconoce. Se requiere la realización de estudios más profundos que evalúen el significado en el largo plazo del valor pronóstico de la microalbuminuria, con el objeto de guiar adecuadamente las estrategias terapéuticas en los pacientes afectados.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dato047/06309019.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dato047/06309019.htm)

## 20 - Proponen Cambiar las Estrategias Prequirúrgicas de Evaluación y Tratamiento de las Coronariopatías

Karthikeyan G, Bhargava B

*Heart* 92(1):17-20, Ene 2006

Muchos pacientes son sometidos a pruebas no invasivas para detectar coronariopatías antes de una intervención quirúrgica programada no cardíaca, pero dichas pruebas tienen un bajo valor de predicción en tales circunstancias y no existen evidencias acerca del beneficio que causaría la revascularización coronaria en este caso. Por otra parte, se ha demostrado que la administración de betabloqueantes y, más recientemente, de estatinas, reduce la presencia de eventos isquémicos perioperatorios. Por este motivo, los autores sugieren enfáticamente reemplazar la estratificación por la modificación del riesgo de eventos isquémicos periquirúrgicos.

La mayoría de los sujetos que se someten a intervenciones quirúrgicas no cardíacas programadas no sufren complicaciones cardiovasculares en el período perioperatorio. Por esto es conveniente identificar con precisión a los pocos pacientes con elevado riesgo cardíaco. Cuando la prevalencia de una enfermedad es baja, la mejor estrategia para identificarla debe tener una elevada sensibilidad y especificidad. Las pruebas típicas de evaluación prequirúrgica son bastante sensibles, pero

poco específicas (arrojan una elevada cifra de falsos positivos), por lo que identifican equivocadamente una gran cantidad de pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones cardíacas. A menudo esto da origen a un «efecto cascada» y los pacientes se ven sometidos innecesariamente a pruebas e intervenciones cada vez más costosas y riesgosas, lo cual aumenta innecesariamente los gastos y las demoras terapéuticas, y puede distraer la atención de la intervención quirúrgica primaria hacia la recién descubierta coronariopatía del paciente.

Entre las herramientas de evaluación prequirúrgica, los autores destacan la utilidad del índice de riesgo propuesto por Lee y col., de aplicación clínica simple y con buenos resultados. Este identifica a los pacientes de alto riesgo en base a 6 parámetros: antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, tratamiento prequirúrgico con insulina, valores preoperatorios de creatinemia > 152.5  $\mu\text{mol/l}$  e intervención quirúrgica de alto riesgo.

Las pruebas de estrés no invasivas simulan el estrés adrenérgico causado por la cirugía y el período perquirúrgico. Estas evaluaciones tienen un alto valor de predicción negativo pero, si su resultado es positivo, no permiten predecir en gran medida eventos cardiovasculares o fallecimientos en el período perioperatorio. La imposibilidad de una predicción satisfactoria en estos casos se debe a la extrapolación inadecuada al corto período perquirúrgico (96 horas) de la utilidad pronóstica que tienen estas pruebas en el mediano y largo plazo en los pacientes con coronariopatías. Esto sucede porque los eventos acumulados durante años no son comparables a los que ocurren en un período breve y estresante: los mecanismos fisiopatológicos involucrados son diferentes.

En base a investigaciones previas, los autores infieren que no es necesario realizar complejas evaluaciones en los pacientes estables que fueron tratados con *bypass* coronario 5 años antes de la intervención quirúrgica no cardíaca. Además, la mortalidad de los sujetos que serán sometidos a intervenciones de bajo riesgo cardíaco (uroológicas, ortopédicas, mamarias y dermatológicas) es < 1%, independientemente del tratamiento coronario previo a la cirugía, por lo que la angioplastia en estos casos ofrecerá más riesgos que beneficios. Sin embargo, ante la presencia de angina inestable, infarto de miocardio reciente o angina de clase III, el procedimiento quirúrgico no cardíaco debería ser diferido o cancelado para dar prioridad a la evaluación y el tratamiento de la cardiopatía. Si no existen contraindicaciones proponen también realizar tratamientos con betabloqueantes perioperatorios, ya que son efectivos para prevenir una amplia gama de riesgos cardíacos; otra alternativa son las estatinas.

Para concluir, destacan que la pequeña proporción de pacientes con alto riesgo de padecer eventos cardíacos perquirúrgicos puede ser identificada en forma confiable mediante herramientas clínicas para estratificar el riesgo, por lo cual sería preferible enfocar los esfuerzos de la evaluación prequirúrgica hacia la modificación del riesgo cardíaco.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06315012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06315012.htm)

## 21 - El Vino Tinto Reduce el Estrés Oxidativo en Pacientes con Síndrome Coronario

Guarda E, Godoy I, Foncea R y colaboradores

*International Journal of Cardiology* 104(1):35-38, Sep 2005

Se ha postulado que el consumo moderado de vino tinto puede disminuir la enfermedad cardiovascular aterosclerótica debido a sus propiedades antioxidantes. El vino tinto contiene varios compuestos polifenólicos, tales como el resveratrol y flavonoides, que evitan la oxidación de las lipoproteínas e inducen la relajación vascular dependiente del endotelio en ensayos *in vitro*.

Las especies reactivas de oxígeno producen daño y oxidación del ADN, lo cual se ha demostrado en las placas ateroscleróticas humanas. Por otra parte, el aumento del estrés oxidativo representa una proporción significativa de la disfunción endotelial, la cual está alterada en la enfermedad arterial coronaria, especialmente en el síndrome coronario agudo.

El objetivo de este trabajo fue estudiar los efectos del consumo moderado de vino tinto sobre la función endotelial y el estrés oxidativo en pacientes que sufrieron eventos coronarios agudos. Se estudiaron 20 individuos con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Todos ellos eran consumidores de vino (1 o 2 vasos por día). Los pacientes se incluyeron en dos grupos, uno formado por quienes consumían 250 ml diarios de vino *Cabernet Sauvignon* y otro de control sin ingesta de bebidas alcohólicas. Se evaluaron la función endotelial y el estrés oxidativo al inicio del estudio y transcurridos dos meses. La primera se estimó a partir de la vasodilatación por flujo de la arteria braquial, la capacidad antioxidante del plasma midiendo la reactividad antioxidante total y el daño oxidativo por el contenido de 8-OH guanosina en el ADN de los leucocitos.

Los resultados del ensayo demostraron que el consumo moderado de vino tinto, como suplemento de un tratamiento estándar en pacientes que se recuperaban de un síndrome coronario agudo, fue bien tolerado y produjo una marcada mejoría de la función endotelial medida como la relación entre la dilatación dependiente y la independiente del endotelio. La mejoría en esta relación fue mayor en el grupo de los sujetos que consumían vino, pero sin alcanzar significación estadística. Los autores también observaron en estos pacientes un aumento de la capacidad antioxidante del plasma en comparación con el grupo control. Estos hallazgos sugieren que los polifenoles del vino tinto parecen inhibir la producción de radicales libres de oxígeno, los cuales causan daño oxidativo al ADN y favorecen los procesos inflamatorios. Además, la reducción del estrés oxidativo y la mejoría en la función endotelial pueden resultar beneficiosas para estos pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06202017.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06202017.htm)

## 22 - Valor diagnóstico del dosaje de troponina en pacientes con dolor de pecho

Planer D, Leibowitz D, Paltiel O y colaboradores

*International Journal of Cardiology* 107(3):369-375, Mar 2006

El dolor de pecho es un motivo de consulta que representa un desafío diagnóstico para los médicos de familia, ya que aunque el origen habitual no es cardiológico, la posibilidad de un cuadro que amenace la vida es difícil de excluir. Esta situación enfrenta al médico de familia a un dilema diagnóstico, particularmente difícil ante pacientes con dolor torácico prolongado, y genera la derivación a centros de emergencia ante la falta de herramientas diagnósticas seguras y objetivas. El desarrollo de las pruebas de troponina ha incrementado la capacidad para detectar aun pequeños cuadros de necrosis miocárdica, por lo cual actualmente el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) se basa en los niveles elevados de troponina (NET). Asimismo, los NET definen un subgrupo de pacientes de alto riesgo que se benefician de un manejo más agresivo en el hospital, con antiagregantes plaquetarios, drogas antitrombóticas y procedimientos de revascularización. En forma reciente han comenzado a estar disponibles kits de medición rápida de los niveles de troponina, que pueden ser empleados al examinar al paciente, y cuyos informes de especificidad y sensibilidad son similares a los de las pruebas de laboratorio. En el

presente estudio, los autores evalúan el valor diagnóstico de las pruebas de troponina por medio de los kits mencionados, así como su utilidad en la evaluación extrahospitalaria de los pacientes con dolor de pecho.

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó pacientes de 44 clínicas comunitarias de Jerusalén, los cuales fueron evaluados clínicamente por un médico de familia por presentar dolor torácico; en esos casos, luego del examen clínico se realizó una prueba cuantitativa con un kit comercial para troponina. Se estudiaron personas mayores de 30 años, con dolor de pecho prolongado, en las que se evaluó la historia clínica, factores de riesgo y ECG, además del examen físico. Los pacientes con evaluación clínica normal y prueba de troponina negativa fueron enviados a su domicilio; mientras que todos los demás casos se refirieron a un servicio de emergencias para su diagnóstico. En el momento del alta se registró el diagnóstico final, se realizó un seguimiento telefónico luego de 60 días y, en base a los datos obtenidos, se evaluaron la especificidad y sensibilidad de los kits para pruebas de troponina, así como su valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de IAM.

Fueron estudiados un total de 392 pacientes, de los cuales 349 (89%) se incluyeron en el análisis final, con una prevalencia de IAM en este grupo de 1.7%. Los resultados mostraron que el valor predictivo positivo de la prueba de troponina para diagnóstico de IAM fue del 100%, mientras que el valor predictivo negativo resultó del 99.7%. Del mismo modo, los valores predictivos positivo y negativo del examen clínico por el médico de familia para predecir la hospitalización fueron de 41.4% y 94.1% respectivamente. El estudio sugiere que la asociación del examen clínico con la prueba de troponina puede descartar en forma confiable un IAM, ya que entre 237 pacientes con examen clínico normal y prueba de troponina negativa, no se presentó ningún caso. Asimismo, el hecho de que sólo 41% de los pacientes derivados a servicios de emergencias fueron finalmente hospitalizados, indica que la diferencia entre el examen extrahospitalario y el de la unidad de emergencias consiste en la disponibilidad de pruebas diagnósticas, principalmente el dosaje de troponina.

Los autores consideran que los kits para prueba de troponina son una herramienta sumamente útil para asistir al médico de familia en la evaluación extrahospitalaria de pacientes con dolor de pecho, ya que permitieron identificar casos de IAM que de otra forma no hubieran sido diagnosticados. Afirman que esta prueba permitió evitar derivaciones innecesarias a los servicios de emergencia, por lo que su uso extendido debería implementarse en la atención de pacientes en el ámbito extrahospitalario. Sin embargo, los autores puntualizan que bajo ninguna circunstancia puede reemplazar al examen clínico, el cual es capaz de identificar pacientes en riesgo de síndrome coronario agudo, en los cuales aún no se ha producido lesión de las células miocárdicas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06502009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06502009.htm)

## 23 - Efectos de la Restricción Calórica en la Longevidad y el Estrés Oxidativo

Heilbronn L, De Jonge L, Frisard M y colaboradores

JAMA 295(13):1539-1548, Abr 2006

En los roedores y otras especies de vida corta, la restricción de calorías durante un tiempo prolongado aumenta su período vital. Se desconoce si esto ocurre en las especies de vida más prolongada, aunque actualmente se investiga este efecto en primates. Los efectos contra el envejecimiento de la restricción calórica podrían explicarse por la reducción del gasto energético, con la posterior disminución en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Sin embargo, también

pueden actuar otros efectos metabólicos asociados con la restricción de calorías, como la sensibilidad a la insulina, la función neuroendocrina, la respuesta al estrés o una combinación de los anteriores. Una de las teorías más aceptadas con relación al envejecimiento es la del estrés oxidativo, la cual sostiene que las lesiones oxidativas de las ERO se acumulan en el tiempo y determinan la aparición de enfermedades, como el cáncer. Las ERO son producidas por el metabolismo energético y atacan lípidos, proteínas y ADN, generando productos que afectan la función celular normal. Estudios en roedores con restricción calórica han demostrado una reducción del 30% de la 8-oxo-7,8-dihidroguanina en el cerebro, músculo y corazón. La temperatura corporal y los niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) e insulina representan biomarcadores de restricción calórica y longevidad en roedores y monos. Los hombres con concentraciones plasmáticas de insulina o temperatura corporal inferiores a la mediana y niveles de DHEA superiores presentan una vida más prolongada. Más aun, un estudio transversal que comparó individuos sometidos a una restricción calórica (nutricionalmente adecuada) con un grupo control de peso normal durante 6 años mostró que los participantes del primer grupo presentaban menores niveles de glucemia, insulinemia y marcadores de aterosclerosis. Los objetivos del presente trabajo fueron, por un lado, establecer si la restricción calórica prolongada a través de la dieta o de una combinación de ésta y ejercicio, podía ser implementada con éxito en individuos no obesos y, por otro, determinar los efectos de las intervenciones sobre biomarcadores establecidos de restricción calórica, gasto energético sedentario y lesión oxidativa en el ADN y las proteínas.

Fueron incluidos en el estudio 48 hombres y mujeres sanos con sobrepeso (índice de masa corporal de 25 a 29). Los participantes fueron divididos en 4 grupos en forma aleatoria: el grupo control (dieta de mantenimiento de peso), el de restricción calórica (de un 25% sobre los requerimientos energéticos al inicio del estudio), el de restricción calórica y ejercicio (12.5% de restricción de calorías y 12.5% de aumento del gasto energético) y, por último, un grupo con una dieta de muy bajas calorías (890 kcal/día hasta la reducción del 15% del peso, seguido por una dieta de mantenimiento). En todos los participantes se evaluó la composición corporal, los niveles plasmáticos de sulfato de DHEA, glucosa e insulina, los carbonilos proteicos, la lesión del ADN, el gasto energético en 24 horas y la temperatura corporal.

Los cambios promedio en el peso corporal a los 6 meses en los 4 grupos fueron, respectivamente, de -1.0%, -10.4%, -10.0% y -13.9%. Los niveles plasmáticos de insulina en ayunas se redujeron significativamente con respecto al inicio en los grupos de intervención, mientras que los niveles de sulfato de DHEA y de glucosa no mostraron cambios. La temperatura corporal disminuyó en el segundo y tercer grupo. Luego del ajuste en el análisis por los cambios en la composición corporal, se observó que el gasto energético sedentario de 24 horas no cambió en el grupo control, pero se redujo en los restantes (-135, -117 y -125 kcal/día, respectivamente). Estas «adaptaciones metabólicas» fueron estadísticamente diferentes de los controles. Por su parte, las concentraciones de carbonilos proteicos no se modificaron en ninguno de los 4 grupos, mientras que la lesión del ADN se redujo en todos los grupos de intervención.

Los resultados del presente trabajo demuestran que la restricción calórica prolongada, implementada a través de la dieta o de una combinación de ésta y ejercicio, reduce los niveles plasmáticos de insulina en ayunas y la temperatura corporal, además de disminuir la lesión del ADN. Sin embargo, sostienen los autores, aún queda por investigar si estos efectos se mantienen en el tiempo y si afectan el envejecimiento humano.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06428012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06428012.htm)

# Contacto Directo

## con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos*, *Factores de Riesgo* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página [www.siicalud.com/main/geo.htm](http://www.siicalud.com/main/geo.htm).

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante .....

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional .....

C.P. .... Localidad ..... País ..... Teléfono .....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

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

.....

Firma Aclaración

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

## con autores distinguidos

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

TDN°	Título	Dirección
1	Anticoagulación en Pacientes...	• Dr. Ferruccio De Lorenzo. Thrombosis Research Insitute, Emmanuel Kaye Building, Manresa Road, Chelsea, London SW3 6LR, Reino Unido
2	Interacciones Bilaterales entre...	• Prof. Anders Åsberg. School of Pharmacy, University of Oslo, P.O.Box 1068 Blindern, 0316 Oslo, Noruega
3	Relación entre Edad, Presión...	• Dr. A. Menotti. Association for Cardiac Research, Roma, Italia
4	Factores Socioeconómicos y...	• Dr. M. Colominas. Pellegrini 230. 3500 Resistencia, Chaco, Argentina
5	Beneficio Temprano en el...	• Dr. K. Ray. Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, EE.UU.
6	Disfunción Circulatoria Coronaria...	• Dr. J. O. Prior. Department of Molecular and Medical Pharmacology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, Calif 90095-6948, EE.UU.
7	¿Es Posible Predecir en Forma...	• Dr. B. Hesse. Department of Cardiology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, EE.UU.
8	Actualización sobre Obesidad	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
9	Proteína C-Reactiva...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
10	Mecanismos de la Fibrilación...	• Dr. H. Oral. Division of Cardiovascular Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.
11	Aspectos Morfológicos y...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
12	Prevención de Eventos...	• Dr. W. F. Andrawes. Service de Geriatrie, Hopital Charles Foix et Universite Paris 6, Ivry-sur-Seine, Francia
13	Efectividad y Seguridad...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
14	Relación entre Adiponectina...	• Dr. A. Singhal, Medical Research Council, Childhood Nutrition Research Centre, Institute of Child Health, 30 Guilford Street, Londres, Reino Unido
15	Efectividad de un Programa...	• Dr. M. Malone, Department of Pharmacy Practice, Albany College of Pharmacy NY 12208-3492 Albany, EE.UU.
16	Cambios Recientes en el...	• Dr. D. Zahger, Department of Cardiology, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel
17	Efectos de los Nutrientes...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
18	Factores de Riesgo Cardiovascular...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
19	Valor Pronóstico de la...	• Dr. S. Koulouris, 1st Department of Cardiology, Evagelismos Hospital, Atenas, Grecia
20	Proponen Cambiar las...	• Dr. G. Karthikeyan, Department of Cardiology, Cardiothoracic Sciences Centre, All India Institute of Medical Sciences 110029 Nueva Delhi, India
21	El Vino Tinto Reduce...	• Dr. E. Guarda, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago, Chile
22	Valor Diagnóstico del Dosaje...	• Dr. D. Planer, Department of Internal Medicine, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalén, Israel
23	Efectos de la Restricción...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica

# Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo de las secciones Artículos originales y distinguidos se formula una pregunta, con tres opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	Señale la opción correcta respecto de la insuficiencia cardíaca:	A) No se ha demostrado que la anticoagulación con warfarina disminuya el riesgo de fenómenos embólicos en pacientes con miocardiopatía dilatada. B) Está bien demostrado el efecto del dipiridamol sobre la prevención primaria y secundaria de patologías cardiovasculares. C) En pacientes con insuficiencia cardíaca existe un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos.
2	¿Cuál de las siguientes drogas utilizadas para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes trasplantados es capaz de alterar la farmacocinética de la ciclosporina A?	A) Gemfibrozil. B) Estatinas. C) Colestiramina.
3	¿Cuál fue el número aproximado de muertes producido durante los 35 años de seguimiento del Seven Countries Study?	A) 3 000 muertes. B) 4 000 muertes. C) 5 000 muertes.
4	En Estados Unidos, el ingreso promedio de los sujetos blancos con respecto al de los negros es:	A) El doble. B) 5 veces mayor. C) Más de 10 veces superior.
5	¿Qué marcador predice mejor la aparición de eventos coronarios, poco tiempo después de iniciado el tratamiento con estatinas?	A) Colesterol total. B) Colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. C) Proteína C-reactiva.
6	¿Cuál es el mecanismo que explica el deterioro en la circulación coronaria en pacientes con resistencia a la insulina?	A) Disminución de la disponibilidad de óxido nítrico. B) Aumento de los niveles de triglicéridos. C) Hipertensión.
7	¿Qué factor de riesgo tuvo más impacto en la fase tardía de la prueba de ejercicio?	A) Hipertensión arterial. B) Hipercolesterolemia. C) Diabetes mellitus tratada con insulina.
8	¿En qué pacientes obesos está absolutamente contraindicado el tratamiento quirúrgico?	A) En sujetos con esquizofrenia y con trastornos de la personalidad. B) En enfermos con depresión no controlada. C) En todos estos casos.
9	¿Cuáles son las recomendaciones de los Centers for Disease Control and Prevention y la American Heart Association (CDC/AHA) referentes a la proteína C-reactiva (PCR)?	A) Utilizar siempre el nivel de PCR en la pesquisa rutinaria para evaluar el riesgo global. B) No utilizar el nivel de PCR para la pesquisa rutinaria en el registro del riesgo global. C) Utilizar el nivel de PCR según las posibilidades del centro en donde se asiste a los pacientes.
10	¿Cuál de los siguientes mecanismos intervendría en la génesis de arritmias con punto de partida en las venas pulmonares (VP)?	A) Incremento del automatismo. B) Actividad desencadenada y reentrada. C) Es posible que todos estos mecanismos tengan un papel importante en la iniciación y mantenimiento de la arritmia.
11	¿Cuál de los siguientes es un método adecuado para pesquisar y analizar las placas ateromatosas vulnerables?	A) Angiografía coronaria. B) Ecografía endocoronaria. C) Tomografía.
12	¿Qué porcentaje de accidentes cerebrovasculares (ACV) que ocurren en pacientes ancianos son de origen isquémico?	A) 80% B) 50% C) 30%

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	En pacientes con insuficiencia cardíaca existe mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos.	El síndrome de insuficiencia cardíaca comprende importantes características fisiopatológicas como el estado preoagular crónico, la inflamación de bajo grado, la estructura de la pared vascular y anomalías en el funcionamiento.	C
2	Estatinas.	El tratamiento con este inmunosupresor provoca aumento de todas las estatinas. Otros agentes hipolipemiantes, como los derivados del ácido fibrico, los aceites de pescado y los secunstrates de sales biliares no interactúan con la farmacocinética de esta droga.	B
3	5 000 muertes.	En un total de 7 047 hombres se produjeron 5 204 muertes, de las cuales 1 812 fueron atribuidas a cardiopatía isquémica.	C
4	Más de 10 veces superior.	El 27% de los sujetos negros vive en la pobreza (vs. el 11% de los blancos) y además tienen una expectativa de vida 7 años menor y más elevado porcentaje de enfermedad cardiovascular.	C
5	Proteína C-reactiva.	Los efectos favorables muy tempranos de las estatinas parecen correlacionarse con el descenso de la proteína C-reactiva, asociado a su vez con las acciones pleiotópicas de estos fármacos.	C
6	Disminución de la disponibilidad de óxido nítrico.	El mecanismo subyacente que explica el deterioro progresivo en la circulación coronaria en pacientes con resistencia a la insulina sería una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico.	A
7	Diabetes mellitus tratada con insulina.	Los factores de riesgo considerados ejercieron distinta influencia sobre el desenlace clínico. La diabetes mellitus tratada con insulina tuvo un impacto más pronunciado en la fase tardía.	C
8	En todos estos casos.	El tratamiento quirúrgico de la obesidad está absolutamente contraindicado en pacientes con todos estos trastornos psiquiátricos y debe realizarse con extrema precaución en aquellos con trastornos de la alimentación.	C
9	No utilizar el nivel de PCR para la pesquisa rutinaria en el registro del riesgo global.	Las guías CDC/AHA reconocen la importancia de la respuesta inflamatoria multifactorial en la aterosclerosis y la enfermedad cardíaca y recomiendan que, si se utiliza un marcador de inflamación, la PCR quizá sea la mejor opción.	B
10	Es posible que todos estos mecanismos tengan un papel importante en la iniciación y mantenimiento de la arritmia.	Los mecanismos potenciales propuestos sobre la arritmogénesis de las VP son el incremento del automatismo, la actividad desencadenada y la reentrada.	C
11	Ecografía endocoronaria.	Actualmente, es la técnica que ofrece los mejores resultados para evaluar y analizar las placas vulnerables, si bien la presencia de trombos hace que el análisis morfológico de la lesión sea difícil.	B
12	80%	Cerca del 80% de los ACV son resultado de un evento isquémico, de los cuales el 50% se relaciona con la enfermedad ateroesclerótica de arterias intracerebrales y extracerebrales.	A