

## 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 media página.

### 9 - Modificaciones en la Función Cardíaca luego de la Participación en un Maratón

Thompson PD, Apple FS, Wu A

Circulation 114(22):2306-2308, Nov 2006

El análisis de los riesgos y beneficios del ejercicio físico, en especial el de alta exigencia, es tan antiguo como la medicina científica misma. Hipócrates, el padre de la medicina científica, en su libro *Regímenes de salud* incluyó un capítulo sobre entrenamiento atlético, en el que sugería que el ejercicio físico debería ser sólo una parte del estilo de vida saludable. Este médico fue contemporáneo de Filípides, un ateniense que en el año 490 a. de C. murió luego de correr 40 kilómetros desde Maratón hasta Atenas, con el fin de anunciar una victoria ateniense. Es posible que esa historia sea cierta sólo en parte y que, en realidad, el corredor no se llamara así y la distancia recorrida haya sido mayor, ya que habría incluido un trayecto hasta Esparta para reclutar más soldados, luego a Atenas para avisar que los espartanos no vendrían y, por último, de vuelta a Maratón, lo que equivaldría a un total de 500 kilómetros. Herodoto, el historiador más famoso de la época, señaló en sus libros que el corredor sobrevivió a este acontecimiento; 50 años más tarde, Eucles murió luego de correr hasta Atenas y, de esta forma, demostró los riesgos del esfuerzo físico prolongado.

Los atletas competitivos prosperaron en la Inglaterra victoriana debido a que se creía que el buen estado físico reflejaba conceptos éticos y morales, y que el corazón de un atleta representaba un concepto moral más que fisiológico. Estas ideas posteriormente se reflejaron en la competencia de remo entre Cambridge y Oxford, el ciclismo competitivo y las carreras de larga distancia, eventos que comenzaron a asociarse con preocupaciones por el riesgo cardíaco del ejercicio prolongado. De hecho, se había sugerido que el ejercicio físico exigente, por ejemplo en el remo, era una de las causas de muerte por enfermedad cardíaca más frecuentes. Estas preocupaciones sobre los remeros, ciclistas y corredores siguieron vigentes hasta el siglo XX y sólo fueron disipadas en parte por la demostración de los beneficios de la actividad física regular. El reconocimiento de que el ejercicio intenso o prolongado puede aumentar el riesgo de muerte súbita en individuos con enfermedad cardíaca oculta, generar rabdomiólisis o conducir a hiponatremias ha permanecido como un foco de interés para la medicina.

En este artículo se presenta información sobre el daño cardíaco que se produce durante un maratón. Los autores midieron marcadores bioquímicos como la troponina T cardíaca (cTnT), el péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y efectuaron mediciones ecocardiográficas de la función cardíaca en 60 corredores, antes y a los 20 minutos de finalizados los maratones de Boston de 2004 y 2005 (carreras de 42 kilómetros).

En ninguno de los corredores se observó aumento de la cTnT previo a la carrera, pero el 60% tenía concentración mayor del percentilo 99 ( $\geq 0.01$  ng/ml) luego del maratón y el 40% mostró niveles superiores a aquellos con los que se diagnostica necrosis miocárdica ( $> 0.03$  ng/ml). La media de la concentración de NT-proBNP al finalizar el evento aumentó bruscamente con respecto al comienzo (desde 106 pg/ml a 182 pg/ml). El tamaño del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección no se modificó, pero la presión sistólica de la arteria pulmonar, el volumen de fin

de diástole del ventrículo derecho y el porcentaje de variación del área del ventrículo derecho –que permite estimar la función sistólica de este ventrículo– disminuyeron. Además, se observó la reducción del llenado diastólico temprano del ventrículo izquierdo y aumento del llenado tardío, lo que indica disminución de la distensibilidad del ventrículo. Los cambios en la cTnT y el NT-proBNP se correlacionaron con modificaciones en la función cardíaca y con la reducción de la función sistólica del ventrículo derecho, que se asoció con el incremento de la cTnT. Las variaciones del rendimiento cardíaco y de los niveles plasmáticos de cTnT y NT-proBNP fueron más notorias en los participantes menos entrenados ( $p = 0.03$  para la diferencia en la media entre grupos). Los sujetos que corrían un promedio menor de 35 millas por semana mostraron un incremento más significativo de las concentraciones de cTnT y NT-proBNP y una reducción de la contractilidad del ventrículo derecho más notoria. No se observaron cambios en la albúmina modificada por la isquemia, aunque ésta sólo se utiliza como marcador de isquemia miocárdica cuando los niveles de cTnT son normales; además, las concentraciones de lactato y la disminución de albúmina que se producen durante el maratón pueden causar falsos negativos en la prueba de la albúmina modificada por la isquemia, por lo que esa variable debe ser analizada con precaución.

En estudios previos sobre las modificaciones producidas por el ejercicio prolongado, al menos diez trabajos señalaron el incremento de la cTnT, cinco, el aumento de la concentración plasmática de NT-proBNP y un mínimo de seis sugirieron la disminución en la función sistólica o diastólica. Aunque estos resultados deben ser tenidos en cuenta, aún no hay suficiente información para concluir que el ejercicio físico prolongado cause lesión miocárdica clínicamente significativa. En primer lugar, no se ha demostrado que los maratonistas tengan mayor incidencia de insuficiencia cardíaca aunque, de todas formas, no se han realizado estudios a largo plazo y, de hecho, la presencia de individuos no muy entrenados en los maratones es un fenómeno novedoso. Además, prácticamente en todos los estudios epidemiológicos sobre el ejercicio físico se han mostrado datos del beneficio cardiovascular derivado de esta actividad. Por otro lado, aunque se asume que los marcadores séricos que aumentan son de origen cardíaco, se deben considerar otros estudios que analizaron los incrementos de la creatina quinasa MB (CK-MB) para determinar el daño miocárdico asociado con ejercicios físicos exigentes. En esos estudios se observó que la CK-MB también aumentaba en el músculo esquelético de los corredores de larga distancia y que el porcentaje de esta enzima en el músculo gastrocnemio se incrementaba con el entrenamiento. Además, la CK-MB es la precursora de la creatina quinasa y se expresa en los músculos embrionarios. En consecuencia, como el ejercicio físico puede dañar el músculo esquelético, el proceso de reparación podría incluir el reclutamiento de fibras de regeneración primitivas, que contengan mayor nivel de CK-MB, que es liberada cuando el músculo se daña.

La cTnT también se desarrolla tempranamente, es la forma precursora de la isoforma TnT y está presente en el músculo esquelético de regeneración. Por ejemplo, en un estudio se observó en muestras del músculo esquelético de 8 de 13 pacientes con polimiositis y en 6 de 16 con distrofia de Duchenne. De todas formas, ese estudio no evaluó la presencia de la isoforma embrionaria de cTnT ni su concentración en los músculos de los corredores. En consecuencia, es más probable que la cTnT analizada sea de origen cardíaco. En modelos de ratas sometidas a ejercicio de nado intenso durante 5 horas se verificó el aumento de los niveles de cTnT y se detectó daño miocítico a las 24 y 48 horas de finalizado el esfuerzo. El entrenamiento, sólo durante los 8 días previos a la prueba de



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

nado, redujo la evidencia histológica de daño cardíaco.

La ecocardiografía y otros métodos no invasivos de medición de la función miocárdica son sólo estimativos del rendimiento cardíaco. En la población de este estudio, los resultados ecocardiográficos pierden validez dado que, por ejemplo, al utilizar este método para medir la presión arterial, siempre se considera la presión en la aurícula derecha de 10 mm Hg y, sin embargo, la reducción del volumen intravascular disminuiría este valor; en consecuencia, se sobrestimaría la presión de la arteria pulmonar. Por otro lado, los participantes de este estudio redujeron su peso 3 libras en promedio, pero esta disminución no refleja las modificaciones de los fluidos en el músculo. Este es un fenómeno que los fisiculturistas utilizan antes de las competiciones para que sus músculos aparezcan más inflados. Los índices de la función diastólica del ventrículo izquierdo también se modifican por las alteraciones del volumen intravascular y dependen de la frecuencia cardíaca. El promedio de esta frecuencia fue 40 latidos por minuto más veloz luego de la maratón, y el llenado sistólico se redujo tempranamente y se incrementó más tarde. Los cambios en el rendimiento cardíaco se correlacionaron en forma directa con las modificaciones de los marcadores séricos de lesión y de manera inversa con el entrenamiento.

No se ha demostrado si la troponina cardíaca puede ser liberada en la lesión miocárdica reversible. Se ha señalado que el incremento de los marcadores miocárdicos se asocia con cambios irreversibles, aunque quizás haya una continuidad desde el daño reversible al irreversible, por lo que el daño no podría predecirse a partir de los marcadores. En un estudio reciente se observó el incremento transitorio de la troponina cardíaca y del péptido natriurético cerebral, junto con alteraciones ecocardiográficas en un paciente con lesión miocárdica originada por el microorganismo causante de la difteria; esto indicaría que la troponina puede ser liberada luego del daño reversible. Por otro lado, no se ha podido determinar si el péptido natriurético tipo B y el NT-proBNP pueden ser liberados luego de la lesión reversible o si son sintetizados después de correr largas distancias. En una prueba de ejercicio físico con radionucleidos, los pacientes con isquemia miocárdica presentaron niveles de NT-proBNP cuatro veces más altos que aquellos sin isquemia. Ese estudio mostró la relación inversa entre la liberación de los marcadores miocárdicos con la ventilación con concentración de oxígeno máxima, las millas entrenadas en las 8 semanas previas a la carrera, el tiempo de finalización de la competencia y la alteración muscular.

Según los autores, los resultados expuestos deben ser tenidos en cuenta con precaución y ampliarse con investigaciones posteriores que utilicen otros marcadores de daño miocárdico, como la cTnI. Se deberán determinar las secuelas a largo plazo del ejercicio prolongado en maratonistas con poco entrenamiento. También es importante establecer si el músculo esquelético es una posible fuente de los marcadores utilizados. Si bien este hecho es poco probable, sólo podrá descartarse luego de la realización de estudios adicionales, debido a la experiencia previa con CK-MB. Los médicos deben comprender que los marcadores miocárdicos se incrementan luego del ejercicio físico prolongado y que ese aumento requiere la confirmación por otros métodos antes de asumir que los atletas sufrieron una lesión miocárdica por isquemia. Por último, señalan los investigadores, los participantes de estas competencias deben entrenarse en forma adecuada, dado que todos los marcadores que se relacionan con una posible disfunción miocárdica se incrementaron en quienes se encontraban menos preparados físicamente.

La información brindada en este artículo resulta preocupante debido al interés creciente y al aumento de la participación en competencias de alta resistencia. De todas formas, hay información convincente sobre los beneficios cardiovasculares de la actividad física regular, por lo que se requiere cautela para la evaluación de las posibles consecuencias cardíacas dañinas de correr un maratón.

## 10 - Actualización sobre Muerte Súbita Cardíaca

Lopshire J, Zipes D

*Circulation* 114(11):1134-1136, Nov 2006

La muerte súbita cardíaca (MSC) es aquella que se produce de manera inesperada en pacientes con antecedentes cardíacos o sin ellos. En general, las causas se deben a fibrilación ventricular y eventual asistolia, si bien el porcentaje de las primeras taquiarritmias ventriculares detectadas al momento del colapso pareciera estar en descenso. La enfermedad coronaria es un factor de riesgo, dado que del 60% a 80% de los pacientes pueden presentar MSC; otras enfermedades que predisponen a este trastorno son la miocardiopatía no isquémica y la enfermedad valvular infiltrativa, inflamatoria y adquirida. Un porcentaje reducido de muertes se produce debido a defectos adquiridos, como síndrome de QT corto/largo, síndrome de Brugada, taquicardia ventricular catecolaminérgica y alteraciones cardíacas congénitas, como arterias coronarias anómalas.

En los países desarrollados, la MSC aún es una importante causa de mortalidad (más de 300 000 muertes por año), a pesar de los avances tecnológicos para el diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo de arritmias ventriculares (como los desfibriladores cardíacos). Los avances farmacológicos no han aportado mayores beneficios.

La característica más destacable de la MSC es su carácter inicial errático, aleatorio e impredecible, que hace difícil conjeturar el tipo de paciente con mayor riesgo de sufrirla, en especial en aquellos sin síntomas cardíacos que la sugieran. A pesar del fracaso observado en muchos trabajos clínicos que intentaron determinar marcadores específicos que indicaran MSC, existen algunas características clínicas y determinados hallazgos diagnósticos que se asocian con mayor riesgo; por ejemplo, función sistólica del ventrículo izquierdo o fracción de eyección anómala, alteraciones eléctricas como ondas T alternantes, QRS prolongado, trastornos en la repolarización y de la actividad eléctrica cardíaca durante la prueba invasiva electrofisiológica, trastornos en la función del sistema nervioso autónomo (alteración y variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el reposo y el ejercicio) y presencia de arritmias ventriculares ocultas. Debe destacarse que varios trabajos señalaron variaciones circadianas y estacionales en el índice de MSC. Los biomarcadores actuales no identifican con exactitud pacientes en mayor riesgo de presentar este trastorno. Respecto de los profesionales, los médicos tampoco entienden los factores que desencadenan el inicio de la taquicardia ventricular/fibrilación ventricular que provoca la MSC en un momento determinado. Si se pudiesen identificar los sustratos que indican el evento inicial, se lograría la creación de estrategias de prevención de MSC. No obstante, es importante recordar que tanto los factores desencadenantes como los sustratos pueden cambiar con el tiempo.

Miller y col. intentaron identificar factores de riesgo de arritmias ventriculares malignas en 406 pacientes alemanes al registrar sus antecedentes clínicos, la primera arritmia observada y los signos y síntomas presentes durante las 24 horas anteriores al evento. El 72% de los episodios se produjo en el domicilio de los pacientes, tal como lo señalan otros trabajos norteamericanos. Las dos terceras partes de los eventos fueron presenciados por testigos y sólo el 20% de los individuos fue sujeto a maniobras de resucitación cardiopulmonar, realizadas con más frecuencia en público que en el domicilio. Debe destacarse que los pacientes que recibieron resucitación cardiopulmonar tuvieron mejores índices de recuperación, estadísticamente significativos, respecto de aquellos que no las recibieron. El 67% de los afectados mostraba antecedentes de enfermedad cardíaca y los síntomas más frecuentes fueron angina seguida de disnea, náuseas/vómitos, mareos y síncope, mientras que el 25% no refirió síntoma alguno. Es interesante señalar que los pacientes toleraron mejor los síntomas en el domicilio (75 minutos) que en público (20 minutos). Así, los autores concluyeron que los sujetos evaluados presentaron

signos y síntomas durante un período razonable, que podrían advertir sobre el paro cardíaco. Las maniobras de resucitación cardiopulmonar deben enseñarse a los familiares de estos pacientes, dado que mejoran de manera sorprendente la supervivencia posterior al paro cardíaco.

Por su parte, Dekker y col. realizaron un estudio de casos y controles y evaluaron pacientes que sobrevivieron a una fibrilación ventricular primaria aparecida durante el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Los controles, apareados según sexo y edad, tuvieron infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST pero sin fibrilación ventricular. Todos los participantes mostraron características iniciales similares y fueron sometidos a coronariografía percutánea. Es interesante señalar que 21% y 0% de los casos y controles, respectivamente, recibieron diagnóstico de fibrilación auricular. Otros trabajos también señalan la fibrilación auricular como factor de riesgo de MSC. Un hallazgo destacable fue el elevado porcentaje de casos con antecedentes familiares de MSC. Los autores concluyeron que existen mecanismos genéticos y ambientales complejos que subyacen en la génesis de las arritmias ventriculares. En el futuro se podrán detectar polimorfismos y mutaciones genéticas que aumentan el riesgo de MSC en la población general, sin antecedentes cardíacos manifiestos.

En conclusión, señalan los autores, el conocimiento de los mecanismos responsables del inicio y mantenimiento de las arritmias en modelos animales y humanos es fundamental para identificar individuos con elevado riesgo de MSC y diseñar tratamientos específicos que lo disminuyan. El futuro promete nuevas herramientas diagnósticas, genéticas, farmacológicas y tecnológicas que ayudarán al diagnóstico rápido y al tratamiento efectivo de la MSC.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat052/07507004.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat052/07507004.htm)

## 11 - Evaluación Cardiovascular con Métodos no Invasivos y su Comparación con el Puntaje de Framingham

Abe Y, Rundek T, Di Tullio M y colaboradores

*American Journal of Cardiology* 98(10):1374-1378, Nov 2006

El propósito de los autores fue determinar la utilidad de diagnosticar la enfermedad cardiovascular subclínica por ecocardiograma y ecografía de los vasos del cuello como complemento de la estadificación de riesgo coronario obtenida a través del puntaje de Framingham en una población multirracial y, al mismo tiempo, evaluar diferencias de sexo y razas.

Los participantes fueron reclutados del *Northern Manhattan Study* (NOMAS), que evaluó factores de riesgo de accidente cerebrovascular y enfermedad cardiovascular y el pronóstico multirracial de una muestra perteneciente al norte de esa ciudad. La población étnica fue polimorfa con 20% de participantes de raza negra, 63% sujetos caribeños hispanos y 15%, blancos. La inclusión se realizó mediante llamados telefónicos al azar en 25 000 hogares y los criterios de inclusión abarcaron: 1) no haber presentado accidente cerebrovascular; 2) ser mayor de 39 años; 3) haber residido al norte de Manhattan por más de 3 meses en casas con teléfono. Se excluyeron los individuos del NOMAS con antecedentes de infarto de miocardio. Los participantes incluidos fueron sometidos a exámenes físicos y de laboratorio. Se realizaron ecocardiograma y ecografía de los vasos del cuello en 1 445 pacientes como parte del NOMAS. Todos firmaron el

consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité Institucional de la Universidad de Columbia.

**Ecocardiografía.** Para evaluar la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (VI) se determinaron los índices de masa ventricular izquierda. Las mediciones y el cálculo de la masa del VI se realizaron mediante el método de la *American Society of Echocardiography* con los parámetros de fin de diástole: masa de VI =  $0.8 \times 1.04$  ([grosor del tabique interventricular + diámetro del VI + grosor de la pared posterior]<sup>3</sup> - diámetro del VI<sup>3</sup>) + 0.6 masa del VI, dividido por la superficie corporal; así se obtiene el índice de masa del VI (expresado en g/m<sup>2</sup>).

**Ecografía de los vasos del cuello.** La ecografía carotídea fue realizada de acuerdo con los protocolos estándares y el cálculo del grosor máximo de la placa carotídea (GMPC). Se obtuvieron imágenes de las arterias carótidas extracraneales en sentido transversal y longitudinal. Se investigó la presencia de placas ateroscleróticas a nivel de la bifurcación de la arteria carótida en sus ramas interna y externa. Se consideró la existencia de una placa aterosclerótica cuando se comprobó la obstrucción de la luz arterial en más del 50%. La presencia de placas en cualquier segmento de la arteria carótida fue delimitada y al mismo tiempo se calculó el GMPC.


**Puntaje de riesgo de Framingham.** Se determinó de acuerdo con los datos de riesgo de base. Este puntaje toma en cuenta la edad, el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, la presión arterial sistólica, el hábito de fumar y la estimación del riesgo de enfermedad coronaria de cada sexo a 10 años. Los hombres con puntaje de riesgo Framingham (PRF) < 12, 12 a 14 y > 14 puntos fueron clasificados en el grupo de bajo riesgo de enfermedad coronaria (< 10% de riesgo estimado a 10 años), riesgo intermedio (10% a 20%) y elevado (> 20%), respectivamente. Por su parte, las mujeres con PRF < 20, de 20 a 22 y > 22 puntos fueron divididas en grupos de riesgo coronario bajo, intermedio y alto, en igual orden.

Los resultados se presentaron como valores absolutos, porcentajes o promedios de desvío estándar ( $\pm$  DE), según el caso. Las proporciones fueron comparadas mediante la prueba de chi cuadrado y las variables continuas con la prueba de la t de Student. La enfermedad cardiovascular subclínica se estableció por la presencia de hipertrofia del VI y placa carotídea mayor del percentilo 75 para el sexo. Se examinó la prevalencia subclínica de enfermedad cardiovascular en cada subgrupo que, a su vez, fue comparada entre los subgrupos. En todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Los valores promedios de índice de masa ventricular izquierda en hombres fueron de  $103 \pm 31$  g/m<sup>2</sup> y, en mujeres, de  $95 \pm 28$  g/m<sup>2</sup>. El valor promedio de MCPT fue  $1.0 \pm 1.0$  mm en ambos grupos. La información referente a los factores de riesgo para evaluar el PRF estuvo disponible en 1 378 individuos, el resto fue excluido del estudio. El 29% de los participantes con PRF bajo y el 42% de aquellos con PRF intermedio presentaron hipertrofia del VI o placa carotídea. Los pacientes con enfermedad cardiovascular subclínica representaron el 35% de las categorías bajas e intermedias juntas. En todos los estratos del PRF se verificó mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres que en hombres (PRF bajo:  $p = 0.12$ ; PRF intermedio:  $p < 0.0001$ ; PRF elevado:  $p = 0.096$ ).

Los individuos de raza negra y los caucásicos con PRF intermedio se ubicaron en la proporción significativamente mayor de enfermedad cardiovascular subclínica que los participantes hispanos con PRF similar. Asimismo, los pacientes negros y blancos con categorías PRF baja e intermedia tuvieron proporciones sustancialmente mayores de placas carotídeas que los hispanos. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto de la prevalencia de hipertrofia del VI en individuos con PRF bajo o intermedio.


El presente, señalan los autores, es el primer estudio que comparó la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica determinada por ecocardiografía y ecografía carotídea con factores de riesgo cardiovascular tradicionales en una muestra multirracial. Los autores hallaron gran proporción de pacientes que debieron ser reclasificados, según las imágenes ecográficas, de la categoría de riesgo de Framingham baja o intermedia a una

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

mayor. Aún queda por determinarse si esta reclasificación significa mayor riesgo de enfermedad coronaria.

La estratificación con métodos no invasivos ayuda a reclasificar sujetos categorizados mediante las escalas estándares, cuando el riesgo estimado no es claramente bajo o alto (intermedio). Los autores hallaron gran proporción de individuos con PRF bajo o intermedio con enfermedad cardiovascular subclínica; por lo tanto, los métodos no invasivos pueden ser herramientas valiosas para reclasificar sujetos de la población general con PRF bajo e intermedio. El tratamiento para estos pacientes reside en efectuar cambios en su estilo de vida. Sin embargo, los estudios no invasivos pueden ayudar a identificar, dentro de este grupo de sujetos, aquellos que además se beneficiarán con terapia clínica preventiva. No obstante, continúa en discusión la necesidad de investigar la enfermedad subclínica en individuos con bajo riesgo. Varios estudios señalan el mayor riesgo de los pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, obesidad, hábitos de vida sedentarios y niveles elevados de proteína C-reactiva; por lo tanto, pareciera razonable realizar estudios por imágenes en individuos con PRF bajo o intermedio y con los factores de riesgo adicionales mencionados.

Un estudio anterior señaló que el PRF subestima el riesgo coronario más en mujeres que en hombres (Akosah y col., 2003); además, otro trabajo (D'Agostino y col., 2001) refiere que este índice conduce a una subestimación del riesgo coronario en determinadas razas y grupos étnicos. De acuerdo con los resultados obtenidos por los autores, el PRF subestima el riesgo coronario más en mujeres que en hombres, más en blancos y, en especial, en individuos de raza negra en comparación con hispanos pertenecientes a la categoría intermedia del puntaje. También demostraron que no existen diferencias raciales respecto de la prevalencia de hipertrofia del VI en pacientes con PRF bajo o intermedio pero sí en cuanto a la existencia de placas ateroscleróticas en carótidas. Este hallazgo sugiere que la evaluación de la placa carotídea sería más apropiada para determinar diferencias raciales y étnicas respecto del PRF que la evaluación de la hipertrofia del VI. No obstante, continúa en discusión si el riesgo relativo de hipertrofia del VI para eventos cardíacos fatales y no fatales varía según el sexo o la raza. Según los expertos, se necesitan más estudios prospectivos y multirraciales al respecto.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07508017.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07508017.htm)

## 12 - Pronóstico a Largo Plazo del Bloqueo Completo de Rama Izquierda

*Imanishi R, Seto S, Akahoshi M y colaboradores*

*American Journal of Cardiology* 98(5):644-648, Sep 2006

Diferentes investigaciones señalan una mayor frecuencia de evento cardiovascular, incluso la muerte, en pacientes con bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) en comparación con los sujetos con bloqueo completo de rama derecha (*Framingham Heart Study* y *Manitoba Heart Study*). Por el contrario, el estudio de Reykiavik no demostró aumento en la mortalidad por enfermedad coronaria o hipertensión en pacientes con BCRI; no obstante, el número de muertes fue reducido y el período de seguimiento, breve. En la actualidad no se realizan grandes estudios longitudinales que señalen la incidencia y el pronóstico del BCRI. Este trabajo presenta el seguimiento de 17 361 individuos de Hiroshima y Nagasaki, Japón, durante 40 años para determinar la incidencia y mortalidad por BCRI.

Desde 1958 fueron examinados en forma bianual 17 361 sujetos en Hiroshima y Nagasaki, como seguimiento del estudio de sobrevivientes de la bomba atómica conducido por la *Radiation Effects Research Foundation*. El programa fue aprobado por el comité de investigaciones humanas y los detalles

de la investigación ya han sido publicados. Durante los controles clínicos se recabó información acerca de cualquier cambio. Se determinó la presión arterial en posición sentada, el peso, la altura y el índice de masa corporal. Otros estudios realizados durante el control fueron radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) con 12 derivaciones, determinaciones de colesterol en sangre y glucemia.

Los criterios diagnósticos de inclusión para BCRI fueron: 1) duración de QRS > 120 ms; 2) intervalo PQ > 120 ms; 3) complejos verticales con R poco definidas en las derivaciones precordiales izquierdas o DI; 4) ausencia de ondas Q en las derivaciones precordiales y 5) ondas R ausentes o pequeñas en las derivaciones V1 y V2. Todos los ECG fueron registrados como BCRI y se guardaron en la base de datos para ser reconfirmados luego por alguno de los autores. Al momento del primer examen, 4 hombres y 5 mujeres presentaron BCRI; por lo tanto, los 110 individuos restantes con diagnóstico subsiguiente de BCRI fueron clasificados como «casos nuevos» y la fecha de aparición fue definida como la fecha de diagnóstico de BCRI. Los autores excluyeron individuos controles potenciales sin radiografía de tórax, análisis bioquímicos o ECG. También se excluyeron sujetos con marcapasos y controles con fibrilación auricular, debido a que ningún paciente con BCRI la presentó. Los autores eligieron 3 a 5 controles apareados por sexo y edad por cada caso nuevo; reunieron 456 controles. Todos los sujetos fueron indagados por antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hábito de fumar, enfermedad cardíaca isquémica, miocardiopatía, enfermedad valvular, accidente cerebrovascular y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La hipertrofia del ventrículo izquierdo se definió según los criterios de Sokolow-Lyon ( $\geq 3.5\text{mV}$ ). El índice cardiotorácico fue medido antes y después del diagnóstico de BCRI.

El seguimiento de los participantes comenzó al momento del diagnóstico de BCRI para los casos nuevos y terminó en diciembre de 2002 o con la fecha de defunción, según sucediera primero. Los autores reunieron todos los certificados de defunción y clasificaron la causa principal de muerte según los reglamentos de la séptima, octava, novena y décima edición de la *International Classification of Diseases*.

Las variables continuas fueron informadas como valores promedios  $\pm$  desvío estándar y fueron examinadas con la prueba de Wilcoxon *rank-sum*. Los datos categóricos fueron analizados con la prueba de chi cuadrado. Los análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox fueron utilizados para comparar variables específicas y no específicas de mortalidad de los individuos con BCRI y controles, luego del ajuste por edad, sexo y comorbilidades. En todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

La mayoría de los individuos con BCRI (93.6%) y los controles (95.8%) fueron menores de 60 años. El bloqueo fue identificado en 119 de 17 361 participantes (45 hombres y 74 mujeres). La tasa fue de 675.3/100 000 en hombres y 691.7/100 000 en mujeres. La incidencia fue de 1.9, 18.3, 42.4, 66.2 y 1 573.3/100 000 personas/año para hombres menores de 50 años,  $\geq 50$  a 59 años,  $\geq 60$  a 69 años,  $\geq 70$  a 79 años y  $\geq 80$  años, respectivamente. Los valores correspondientes a mujeres fueron 2.2, 21.7, 35.6, 62.7 y 113.5/100 000 personas/año, en igual orden.

No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con BCRI y los controles respecto de la edad, el sexo, el valor de presión arterial sistólica y diastólica, el índice de masa corporal y el colesterol total. La presencia de enfermedad subyacente (hipertensión y enfermedad cardíaca isquémica) se asoció significativamente con BCRI. El índice cardiotorácico no se modificó de manera sustancial respecto de los 6 a 10 años previos al diagnóstico de BCRI en pacientes y controles, pero fue significativamente distinto al momento del diagnóstico de BCRI y 6 a 10 años después de éste. Las manifestaciones electrocardiográficas antes del diagnóstico de BCRI fueron hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones del segmento ST-T y progresión lenta de las ondas R. La presencia de bloqueo incompleto de rama derecha e izquierda fue similar en pacientes y controles.



Los pacientes con BCRI y los controles fallecieron a edades similares. La mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio fue significativamente mayor en los pacientes con BCRI. Según este análisis, el BCRI sería una variable independiente de predicción de muerte por insuficiencia cardíaca congestiva.

Los autores demostraron que el diagnóstico de BCRI de los 110 pacientes se realizó en edad avanzada tanto en varones como en mujeres. A su vez, la incidencia de BCRI aumentó sorpresivamente con la edad. De acuerdo con el modelo ajustado de Cox, el bloqueo predijo muerte por insuficiencia cardíaca congestiva independientemente de la edad, el sexo y la enfermedad subyacente.

Diferentes estudios señalaron aumento de la prevalencia de BCRI con la edad; sin embargo, se desconoce su incidencia y la edad de inicio debido a la falta de estudios longitudinales. Luego de 4 décadas de investigación, los autores demostraron que el diagnóstico de BCRI se realiza en edades avanzadas y que la incidencia aumenta notablemente luego de los 50 años tanto en varones como en mujeres.

Muchas investigaciones demostraron que el BCRI se asocia con aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad cardíaca, en particular en aquellos con infarto de miocardio. Por otra parte, varios trabajos señalaron que los pacientes con bloqueo completo de rama izquierda o derecha tienen una vida normal y, según análisis multifactoriales, este trastorno no es un predictor independiente de mortalidad. No obstante, estos resultados se deben al reducido número de sujetos evaluados y al breve período de seguimiento.

En el presente estudio, los pacientes con BCRI mostraron un aumento significativo del riesgo de mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio. También se demostró que el BCRI es una variable predictiva de mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva aun luego de ajustar por comorbilidades mediante el análisis de regresión de Cox. Estos resultados sugieren que el BCRI aumenta independientemente la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva.

Las limitaciones del estudio se debieron, en principio, al momento de inicio (1958), dado que no se podía realizar ecocardiograma ni cateterismo cardíaco. Por lo tanto, la presencia de miocardiopatía y enfermedad valvular puede haber sido subestimada. Segundo, la incertidumbre acerca de la causa precisa de insuficiencia cardíaca y la ausencia de autopsias pudo haber alterado los resultados publicados por los autores. No obstante, concluyen los expertos, el sesgo acerca del motivo de muerte en el certificado de defunción hubiera sido similar para los pacientes con BCRI y los controles.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07524004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07524004.htm)

### 13 - Niveles de Colesterol Total en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca y su Asociación con la Supervivencia

May H, Muhlestein J, Renlund D y colaboradores

*American Journal of Cardiology* 98(5):653-658, Sep 2006


La causa principal de insuficiencia cardíaca (IC) es la enfermedad coronaria (EC). La hipercolesterolemia es un fuerte factor de riesgo de esta enfermedad. Sin embargo, aunque los mayores niveles de colesterol predicen mortalidad en pacientes con EC, no resulta claro si la hipercolesterolemia se asocia con consecuencias adversas sobre la supervivencia en pacientes con IC. Una explicación posible para ello podría ser la respuesta inflamatoria. Los pacientes gravemente enfermos, es decir, aquellos con insuficiencia multiorgánica, sepsis o trauma, suelen presentar reacciones inflamatorias en respuesta a la lesión. Esto resulta en la disminución de los niveles de colesterol y en aumento de la mortalidad. La IC es un trastorno asociado con inflamación: aproximadamente el 70% de los pacientes con IC –independientemente de la causa– presentan niveles elevados de proteína C-reactiva (PCR).

Los autores realizaron un estudio para evaluar el efecto de los lípidos en una gran cohorte de pacientes con IC. Para ello, investigaron la asociación de los niveles lipídicos, las estatinas y la PCR con la mortalidad en esta población.

Los datos de los participantes fueron tomados de un registro de cateterización del *Intermountain Heart Collaborative Study*. La población evaluada incluyó pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital LDS de la ciudad de Salt Lake, Utah, entre 1993 y 2003. No hubo restricciones respecto de la edad o el sexo de los participantes. Fueron incluidos los pacientes internados por IC ( $n = 1\,251$ ) o con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ( $FEVI \leq 40\%$ ,  $n = 899$ ), que luego fueron dados de alta. En total, el estudio incluyó 1 646 pacientes consecutivos sometidos a angiografía coronaria, con  $FEVI \leq 40\%$  o diagnóstico clínico de IC y con datos disponibles respecto del perfil lipídico y, en ciertos casos, del nivel de PCR. La evaluación de la EC la realizaron los cardiólogos, mediante la revisión de los angiogramas, que fueron ingresados en una base de datos computarizada en un formato modificado luego del protocolo de estudio de la cirugía coronaria. De acuerdo con esta evaluación angiográfica se clasificó a los pacientes con enfermedad de 1, 2 o 3 vasos, definida por la presencia de 70% de estenosis en cada vaso principal evaluado. El estudio de la EC se realizó en forma ciega respecto de los resultados de los análisis de sangre para lípidos y PCR. Se definió EC significativa como la presencia de al menos una lesión obstructiva  $\geq 70\%$  mediante angiografía coronaria. La función del ventrículo izquierdo fue evaluada mediante ecocardiografía o ventriculografía izquierda.

Los niveles de colesterol total (CT), triglicéridos y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) fueron determinados en ayunas antes de la angiografía. El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) se calculó a partir del nivel de CT y triglicéridos. La determinación de la concentración de PCR se realizó en ayunas al mismo tiempo que la angiografía.

Además de la edad y el sexo, los datos de los pacientes incluyeron la presencia de diabetes mellitus (glucemia en ayunas  $> 125$  mg/dl, diagnóstico clínico de diabetes mellitus o empleo de tratamiento antidiabético); resistencia a la insulina (glucemia en ayunas entre 110 mg/dl y 125 mg/dl); hipertensión (presión sistólica  $\geq 140$  mm Hg, presión diastólica  $\geq 90$  mm Hg o empleo de medicación antihipertensiva); insuficiencia renal (categorías de acuerdo con la tasa de filtración glomerular:  $\geq 90$  ml/min, 60 a 89 ml/min, 30 a 59 ml/min, 15 a 29 ml/min e insuficiencia renal clínica o  $< 15$  ml/min) e hiperlipidemia (CT  $\geq 200$  mg/dl, LDLc  $\geq 130$  mg/dl o bajo terapia normolipemiante). Se registraron los datos respecto de los antecedentes familiares (primer grado) de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización miocárdica antes de los 65 años. El tabaquismo se consideró en

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

caso de fumadores activos o antecedente del hábito de fumar por 10 años o más. El tratamiento se clasificó en farmacológico, intervención coronaria percutánea o cirugía de derivación coronaria. La presentación clínica comprendió angina estable, inestable (síntomas progresivos o en reposo) o infarto de miocardio (creatina fosfoquinasa-MB > 6 mg/dl e índice de creatina fosfoquinasa-MB > 3%). Fueron registradas las medicaciones de alta incluyendo las estatinas, los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos. Se realizó seguimiento de los pacientes durante un promedio de 2.4 años (DE 1.9, máximo 10).

El CT fue dividido en cuartiles (cuartilo 1 < 141.3 mg/dl, cuartilo 2 entre 141.3 mg/dl y 167.9 mg/dl, cuartilo 3 entre 168 y 201 mg/dl y cuartilo 4 > 201 mg/dl). Se emplearon modelos de regresión para examinar las asociaciones del colesterol, el tratamiento con estatinas y la PCR con la mortalidad.

La edad promedio fue de 65.5 años; 65% de los pacientes eran de sexo masculino y 65% presentaban EC. Si bien el 53% utilizaba estatinas, el empleo de estos agentes no fue diferente entre los cuartiles de CT. La mortalidad para los cuartiles de CT 1 a 4 presentó una distribución en forma de U, debido a la mortalidad mayor en los cuartiles más bajo y alto. Combinados, los cuartiles 1 y 4 mostraron significativamente más muertes en comparación con los cuartiles 2 y 3. En el análisis multivariado, los pacientes de los cuartiles 1 y 4 combinados tuvieron aproximadamente el doble del riesgo de muerte en comparación con aquellos en los cuartiles 2 y 3 combinados (*hazard ratio* [HR] 1.85,  $p = 0.06$ ). El CT no se asoció con la mortalidad por todas las causas (HR ajustado de 0.96,  $p = 0.44$ ). Los pacientes que no sobrevivieron fueron significativamente de mayor edad, diabéticos, fumadores, no utilizaban estatinas y presentaban niveles más elevados de PCR.

En comparación con los sujetos en el cuartilo 1 de CT, aquellos ubicados en el cuartilo 2 (HR: 0.70,  $p = 0.04$ ) y 3 (HR: 0.54,  $p = 0.001$ ) presentaron una supervivencia significativamente más alta en el análisis univariado. En el análisis multivariado, el HR de mortalidad fue 1 en el cuartilo 1 de CT, 0.77 ( $p = 0.14$ ) en el cuartilo 2, 0.66 ( $p = 0.03$ ) en el cuartilo 3 y 1.12 ( $p = 0.93$ ) en el cuartilo 4. Las asociaciones entre los cuartiles de CT y la mortalidad persistieron aun después de la estratificación de acuerdo con la etiología.

El tiempo promedio hasta la muerte fue de 2.4 años (máximo 10). El subanálisis de los pacientes que no recibían estatinas ( $n = 737$ , mortalidad = 20.2%) no mostró asociación entre el CT y la supervivencia (para el cuartilo 3 frente al cuartilo 1; HR: 0.97,  $p = 0.89$ ) pero para aquellos tratados con estatinas ( $n = 848$ , mortalidad 16.3%) el efecto fue aun mayor para el cuartilo 3 frente al cuartilo 1 (HR 0.40,  $p = 0.002$ ) que en la población total.

Los cuartiles de LDLc o triglicéridos no predijeron la muerte o el aumento de la supervivencia y el HDLc resultó protector, con reducción de 20% a 43% en la mortalidad para los niveles aumentados.

En un subanálisis ( $n = 172$ ), los niveles de PCR fueron evaluados en relación con los cuartiles de CT. El cuartilo 3, de mayor probabilidad de supervivencia, presentó los menores niveles medios y medianos de PCR. Los niveles medios y medianos más elevados de este parámetro se encontraron en el menor cuartilo de CT. Las concentraciones promedio de PCR en los cuartiles 1 a 4 fueron, respectivamente, 3.1, 2.6, 2.3 y 2.5 mg/dl. Los niveles de PCR fueron significativamente mayores en aquellos que no sobrevivieron en comparación con los sobrevivientes (3.2 mg/dl y 2.27 mg/dl, respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los cuartiles de CT para las concentraciones de PCR. La falta de significación estadística podría atribuirse al poder estadístico insuficiente debido al número limitado de pacientes con disponibilidad de mediciones de este parámetro.

Este estudio demostró que los niveles moderadamente elevados de colesterol pueden asociarse con mejoría de la supervivencia en pacientes con IC aun luego del ajuste por múltiples variables clínicas y de laboratorio. Esta asociación persistió aun cuando los sujetos fueron clasificados de acuerdo con la etiología.

El empleo de estatinas fue mayor (de manera significativa) en sobrevivientes en comparación con no sobrevivientes y el beneficio en el cuartilo 3 del CT se mostró incrementado. Como se esperaba, los mayores niveles de HDLc predijeron supervivencia. El mayor nivel promedio de PCR se observó en el cuartilo inferior de CT; este último, junto con el cuartilo 4 de CT, mostró la tasa de mortalidad más elevada. Esto parece indicar una posible asociación entre colesterol e inflamación.

Varios estudios han evaluado la relación entre colesterol y mortalidad y han encontrado asociación entre bajos niveles de CT y aumento de la mortalidad y altos niveles de colesterol y supervivencia. En el presente estudio, la mortalidad fue más elevada en los cuartiles inferior y superior de CT, con una distribución en forma de U.

Se ha informado incremento de la supervivencia en pacientes con IC tratados con estatinas. En los sujetos con niveles moderadamente elevados de colesterol, las estatinas también se asociaron con mayor supervivencia. Los efectos positivos podrían explicarse por efectos antiarrítmicos (con disminución de arritmias ventriculares fatales), mejoría de la función endotelial, inhibición de la inflamación, efectos sobre el óxido nítrico, restauración de la función autónoma y reversión del remodelamiento miocárdico patológico.

Previamente se observó aumento de la mortalidad en sujetos con bajos niveles de lipoproteínas. En un estudio de 2 amplias poblaciones de pacientes internados, aquellos que fallecieron mostraban niveles de CT significativamente más bajos; esto parece indicar que el colesterol bajo sería útil como marcador pronóstico de la gravedad de la enfermedad.

Los hallazgos del presente estudio sustentan varias hipótesis: en primer lugar, el CT podría constituir un marcador pronóstico independiente de gravedad de la enfermedad. Segundo, el empleo de estatinas se asocia con mejoría de la supervivencia en pacientes con IC. Tercero, la PCR predice mortalidad en pacientes con esta enfermedad. Por último, los niveles de colesterol podrían estar influenciados por una respuesta inflamatoria (disminución del CT frente a inflamación). Los autores concluyen que los niveles de CT serían útiles como recurso adicional para evaluar la gravedad y el tratamiento de la IC.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07515000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07515000.htm)

## 14 - Los Niveles de Hemoglobina Pueden Influir en la Evolución del Síndrome Coronario Agudo

Archbold R, Balami D, Timmis A y colaboradores

American Heart Journal 152(6):1091-1095, Dic 2006

Con frecuencia, la anemia se observa en pacientes con enfermedad cardiovascular y puede determinar el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. De acuerdo con los datos provenientes de 16 ensayos clínicos, la anemia fue un factor predictivo independiente de insuficiencia cardíaca y muerte a los 30 días de padecer infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMST). Algunas diferencias leves en la concentración de hemoglobina (Hb) se acompañaron de cambios electrocardiográficos significativos de isquemia. En la actualidad, las unidades coronarias (UC) diagnostican con más frecuencia pacientes con IAM sin elevación del ST y que presentan mejor evolución clínica. Se desconoce el impacto de las diferencias leves en los niveles de Hb sobre la evolución de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad.

Los autores midieron los niveles de Hb en pacientes internados en UC con diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA), desde angina inestable con troponina T negativa hasta IAMST. El objetivo del estudio consistió en observar la incidencia de anemia y determinar su influencia sobre el alta hospitalaria

independientemente del modo de presentación del cuadro coronario.

El estudio se realizó entre enero de 2000 y noviembre de 2002 e incluyó a 3 119 pacientes admitidos en 3 UC ubicadas en Londres. Se consideró sólo la primera internación y fueron excluidos aquellos sujetos con precordialgia de origen no cardiológico. Se registraron datos demográficos, antecedentes cardíacos, factores de riesgo, registros electrocardiográficos, esquemas de tratamientos, concentraciones de biomarcadores cardíacos, diagnóstico y principales complicaciones intrahospitalarias. Se definió anemia como la concentración de Hb < 13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres. El diagnóstico de infarto agudo de miocardio se basó en los marcadores de laboratorio (troponina I  $\geq$  0.1 mg/l, creatina quinasa > 400 UI/l [límite normal superior 200 UI/l]) y clínicos (dolor precordial), y fueron clasificados en IAMST e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMNST) según la ausencia o presencia de elevación del segmento ST mayor de 1 mm en 2 derivaciones contiguas. La angina inestable se definió como el dolor precordial con ausencia de variación en los valores de troponina T que requirió internación en UC. El diagnóstico de insuficiencia ventricular izquierda se basó en la presencia de rales crepitantes en las bases pulmonares junto con evidencias radiológicas de edema intersticial o alveolar. Los valores de creatinina > 120 mmol/l se consideraron como indicativos de insuficiencia renal. El tratamiento instaurado se basó en protocolos estándares. A pesar de la ausencia de servicio de angioplastia durante el estudio, el 55.7% de los pacientes fue sometido a coronariografía.

Los autores analizaron las características clínicas de los pacientes, los modos de presentación y la evolución ulterior en cuartiles al momento de admisión. Las variables con significación < 0.1 fueron evaluadas con análisis de regresión logística. Los factores incluidos en el modelo multifactorial de asociaciones entre insuficiencia ventricular izquierda y muerte cardíaca fueron sexo, raza, diabetes, hipertensión, hábito de fumar, angina previa, SCA previo, función renal, uso anterior de aspirinas, entre otros. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 11.5.

Del total de los participantes, el 29.7% de los hombres y el 23.3% de las mujeres se encontraban anémicos al momento de la evaluación. Según la división por cuartiles (C1 a C4), el C1 (Hb < 12.5 g/dl) se observó con frecuencia en pacientes mayores, mujeres y sujetos asiáticos con mayor grado de insuficiencia renal en comparación con C4 (Hb > 14.7 g/dl).

La frecuencia de insuficiencia ventricular izquierda disminuyó progresivamente a lo largo de los cuartiles (C1 a C4). Sólo 69 (3%) pacientes fallecieron por muerte cardíaca, más frecuente en pacientes con IAMST en comparación con IAMNST o angina inestable. Sin embargo, no se registraron diferencias significativas en los índices de mortalidad entre los distintos cuartiles de Hb.

El 27%, 24.7% y 22.4% de los pacientes con angina inestable, IAMNST e IAMST, respectivamente, presentó anemia. Esta tendencia se reflejó en el análisis por cuartiles de Hb con índices crecientes de IAMST (desde 25% [C1] hasta 35.5% [C4]) y de angina inestable (52% en C1 y 40.7% en C4).

El presente estudio señaló la elevada prevalencia de anemia como comorbilidad en pacientes con SCA y como fuerte determinante independiente de insuficiencia ventricular izquierda. La frecuencia de esta alteración disminuyó progresivamente con el aumento paralelo de Hb. El C1 tuvo el doble de casos en comparación con C4. Aunque el índice de insuficiencia ventricular izquierda fue mayor en pacientes con IAMST y menor en sujetos con angina inestable, se observó una frecuencia decreciente de insuficiencia ventricular izquierda a lo largo de los cuartiles a pesar de la gravedad del SCA. Estas observaciones señalan que la relación entre Hb e insuficiencia ventricular izquierda es independiente del daño miocárdico.

Los autores no encontraron relación entre niveles de Hb y mortalidad de causa cardiovascular, a diferencia del estudio realizado por Sabatine y col., quizá debido a diferencias en las poblaciones evaluadas. En consecuencia, sólo el 3% de los pacientes fallecieron por causas cardíacas.

Según los investigadores, el efecto predominante de la anemia se reflejó en el aumento de riesgo de insuficiencia ventricular izquierda que, de por sí, agrava el pronóstico de los pacientes con SCA.

El presente estudio confirmó la elevada prevalencia de anemia observada en pacientes con SCA y la identifica como factor de riesgo evolutivo potencialmente modificable. No obstante, se desconoce si la evolución de esta población mejora con la corrección de la anemia. Algunos estudios retrospectivos señalan la reducción de la mortalidad en sujetos anémicos con infarto agudo de miocardio que recibieron transfusiones de sangre.

Una de las limitaciones del estudio fue el diagnóstico clínico de la insuficiencia ventricular izquierda que pudo haber incluido diagnósticos inexactos. Otra limitación fue la falta de registros de transfusiones previas recibidas por los participantes, si bien esto no invalida los resultados del estudio. Por último, la falta de registros respecto del uso de heparina o antagonistas de los receptores de la proteína IIIb/IIa pudo haber sido menos frecuente en pacientes anémicos.

En conclusión, la detección de anemia es habitual en pacientes con SCA y es un determinante independiente e importante de insuficiencia ventricular izquierda, no sólo en pacientes con IAMST sino también en aquellos con diagnósticos menos graves.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/dato052/07508018.htm](http://www.sicsalud.com/dato/dato052/07508018.htm)

## 15 - Los Inhibidores de la ECA Reducen el Riesgo de Ruptura del Aneurisma de la Aorta Abdominal

Hackman D, Thiruchelvam D, Redelmeier D

Lancet 368(9536):659-665, Ago 2006

El aneurisma de la aorta abdominal aparece en el 4% a 8% de los varones y entre 0.5% a 1.5% de las mujeres que superan los 50 años. La complicación más grave es la ruptura, que se produce en un tercio de los pacientes no tratados. Después de ésta, la mitad de los sujetos fallecen antes de llegar al hospital; de los restantes, el 24% muere antes de poder ser sometidos a cirugía y el 42%, luego de ser operados. La mortalidad total es del 80% a 90%. La cirugía electiva del aneurisma da lugar a una mortalidad reducida, que no suele superar el 5%, pero la morbilidad total es de aproximadamente 32%. Hasta la fecha no se conoce tratamiento médico preventivo de la ruptura o que evite con anticipación la necesidad de una reparación quirúrgica.

La activación del sistema renina-angiotensina ha sido involucrada en la génesis de muchas enfermedades del sistema cardiovascular, entre ellas, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la aterosclerosis. Algunas pruebas nuevas asocian al mencionado sistema con el aneurisma aórtico. La angiotensina II se encuentra incrementada en casos de aneurismas aórticos, a través de mecanismos que dependen de la enzima convertidora de angiotensina y la quimasa. En estudios genéticos, los polimorfismos en el *locus* de la enzima convertidora se relacionan con aneurismas aórticos, coronarios y cerebrales. La información proveniente de estudios experimentales realizados en animales sugiere que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) podrían demorar el curso progresivo de los aneurismas aórticos. Estos efectos protectores no fueron observados con los bloqueantes de los receptores de angiotensina, hidralazina, bloqueantes de los canales de calcio o espironolactona, lo que sugiere que el mecanismo comprometido podría no estar relacionado con la inhibición de la presión arterial.

Los autores de este trabajo proponen que los IECA alteran el riesgo de ruptura del aneurisma de la aorta en un modelo basado en un estudio poblacional. Compararon pacientes con aneurisma roto y no complicado con ruptura, de acuerdo con el

empleo previo de IECA. Además, por medio del análisis de resultados obtenidos con otros antihipertensivos y distintos fármacos destinados a diferentes tratamientos probaron la especificidad, para comprobar con certeza si los hallazgos en realidad se debieron a las drogas evaluadas o si compartían los efectos deseados con otras sustancias.

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles a partir de bases de datos vinculadas. La muestra incluyó 15 326 pacientes mayores de 65 años, internados en 231 hospitales, con diagnóstico inicial de aneurisma aórtico, roto (22%) o intacto (78%), entre abril de 1992 y abril de 2002.

Los pacientes tratados con IECA antes de la internación (22%, n = 3 426) presentaron con menor probabilidad ruptura del aneurisma, con respecto a aquellos no tratados. Al realizar ajustes por las características demográficas, los factores condicionantes de riesgo de ruptura, las comorbilidades, las contraindicaciones para la utilización de IECA, las mediciones del empleo del sistema asistencial de cobertura médica y la pesquisa de aneurismas, en general, los resultados fueron similares. Los hallazgos más importantes estuvieron en el subgrupo con riesgo elevado de ruptura, con edad mayor de 75 años y antecedentes de hipertensión. Por el contrario, los efectos protectores no se verificaron con los betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, alfabloqueantes, bloqueantes de los receptores de angiotensina o los diuréticos tiazídicos.

Según los autores, los IECA se asocian con disminución del riesgo de ruptura de aneurismas de la aorta abdominal; además, señalan que esta relación se mantuvo a pesar de los ajustes por factores que pueden haber introducido sesgos en los análisis estadísticos.

Asimismo, demostraron que esta asociación no se cumple para antihipertensivos distintos y otras drogas empleadas como preventivos de distintos trastornos de la salud, como los clarificantes para reducir el colesterol o los esquemas de profilaxis para la osteoporosis. Reconocen que pueden haberse presentado sesgos en el diseño, aunque presumen que son mínimos, debido a que: 1) las indicaciones de los IECA fueron equilibradas entre casos y controles; 2) la información fue ajustada por características demográficas, acceso a los sistemas de atención de la salud y pesquisa, y otras comorbilidades; además, las contraindicaciones no afectaron los hallazgos en forma considerable; 3) los pacientes tratados previamente con IECA, pero en quienes se suspendió antes de la internación, no se encontraban protegidos de una posible ruptura del aneurisma; 4) un posible sesgo en la selección no explicaría la ausencia de asociación entre otras medicaciones preventivas y la ruptura aórtica, y no se encontraron pruebas de que los pacientes tratados con IECA se hubieran favorecido con otros beneficios relacionados con su salud.

Diversos mecanismos biológicos se encuentran involucrados en la prevención de ruptura por parte de las drogas en análisis. El suministro de angiotensina II a ratas hiperlipidémicas aumenta la rigidez de la pared aórtica en 900%, reduce el contenido de elastina en 74% e induce la formación de aneurismas en la aorta abdominal. Estos efectos revierten cuando, en forma concomitante, se suministra un IECA. En pacientes con aneurismas aórticos conocidos, los IECA –pero no otros agentes antihipertensivos– aumentan la síntesis del colágeno sistémico y reducen la rigidez de las paredes vasculares. El aumento de la velocidad de la onda del pulso disminuye por efecto de estos fármacos.

En seres vivos y en animales, los IECA reducen la inflamación vascular, aumentan la elastina y el depósito de fibrilina e inhiben la matriz de las metaloproteasas. Algunos de estos mecanismos podrían aplicarse a los bloqueantes de los receptores de angiotensina, pero debido a que sólo el 1% de los pacientes de la serie analizada recibían estos agentes, los autores no pueden asegurar si los hallazgos correspondientes a los IECA se podrían extender a los bloqueantes de los receptores de angiotensina.

La hipertensión es un factor de riesgo de aneurisma de aorta y de que luego ésta se rompa, pero el control tensional suele ser insuficiente para estabilizar la pared del saco aneurismático. En ensayos aleatorizados al respecto, el propranolol disminuyó la

presión arterial pero no afectó la expansión de los aneurismas, la necesidad de cirugía o la mortalidad.

En el presente estudio, no se encontró la relación dosis-respuesta entre los IECA y la incidencia de ruptura aórtica. Según los investigadores, los hallazgos de esta experiencia podrían tener consecuencias asistenciales y en el ámbito de la investigación; en este sentido: 1) los pacientes con aneurismas que no pueden ser sometidos a intervención podrían beneficiarse mediante el tratamiento farmacológico; 2) la elevada incidencia de enfermedades no relacionadas (como infecciones y trauma) en pacientes con aneurismas aórticos sería el motivo de la adopción de conductas preventivas o de promoción de la salud; 3) como no existe tratamiento médico para el aneurisma aórtico, los autores estiman que el presente estudio es motivación suficiente para que se encaren ensayos clínicos en 2 fases, a saber: un estudio piloto en pacientes con aneurismas pequeños para evaluar el efecto de la droga sobre el crecimiento del saco y, si fuera positivo, un ensayo aleatorizado sobre un universo mayor para evaluar si en verdad los IECA son capaces de modificar la historia natural de la enfermedad.

A diferencia de otros agentes antihipertensivos, los IECA se asocian con reducción del riesgo de ruptura de los aneurismas de la aorta abdominal.



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dato052/07518009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dato052/07518009.htm)



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