

## 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 página.

### 9 - Proponen un Mecanismo de Acción Diferente para las Estatinas

Grimes D

**Lancet** 368(9529):83-86, Jul 2006

Para explicar la notable incidencia de enfermedad coronaria (EC) que desde comienzos del siglo XX comenzó a afectar la población mundial, los investigadores plantearon la idea del depósito arterial de colesterol como el principal mecanismo responsable. Como el colesterol provenía de la dieta, se consolidó la hipótesis que atribuía a las dietas ricas en colesterol el origen de la EC, de modo que los tratamientos se enfocaron en reducir sus concentraciones plasmáticas mediante modificaciones dietarias y el empleo de fármacos específicos. Sin embargo, de los estudios clínicos que evaluaron la relación entre el colesterol y la EC surgen varias contradicciones. Un estudio realizado en Londres encontró que en el grupo de hombres que ingerían mayor cantidad de colesterol se observaban menos casos de EC. En las poblaciones europeas que consumen dietas ricas en grasas y colesterol se observó que la incidencia de esta enfermedad era baja (la paradoja francesa), mientras que en los países de Europa con consumo reducido de vino y peores condiciones socioeconómicas la incidencia fue aun menor (la paradoja albanesa). En el estudio Framingham, la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol se relacionó con mayor riesgo de EC sólo en los hombres menores de 55 años.

El tratamiento de la hipercolesterolemia se hizo más efectivo con la introducción de las estatinas. Se supone que el efecto beneficioso de estos fármacos en la EC se debe a la reducción eficaz de los niveles de colesterol, pero según el autor del presente trabajo esta creencia constituye un error.

El primero de los ensayos clínicos que utilizó estatinas fue el *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S), que demostró beneficio clínico con el empleo de simvastatina. Sus resultados fueron corroborados luego por el *West of Scotland Coronary Prevention Study* (WOSCOPS), en el cual se utilizó pravastatina; en este trabajo la magnitud del beneficio fue mayor que la esperada (reducción de la mortalidad del 35%). Este último estudio también mostró que no hubo asociación entre el descenso de los niveles de colesterol y el beneficio clínico, lo que indica que la pravastatina redujo los episodios coronarios mediante otros mecanismos, como el incremento de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad o el descenso de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Tanto el estudio 4S como el WOSCOPS, señala el autor, deben ser considerados ensayos de tratamiento con estatinas más que de reducción del colesterol.

Las estatinas se han asociado con beneficio clínico en diversas enfermedades. Por ejemplo, la simvastatina se utilizó con eficacia en el tratamiento de la esclerosis múltiple; la atorvastatina en pacientes con artritis reumatoidea, y la pravastatina en individuos que recibieron trasplante cardíaco o renal, con reducción de la incidencia de rechazo y prolongación de la supervivencia. En el estudio WOSCOPS, los pacientes tratados con pravastatina presentaron menor incidencia de diabetes.

Las mujeres tratadas con estatinas tienen mayor densidad ósea que aquellas que no reciben estos fármacos, lo que indica

su efecto sobre el metabolismo óseo. Luego de 10 años de seguimiento, los participantes del estudio 4S tratados con simvastatina presentaron reducción del riesgo de cáncer colorrectal, prostático y pulmonar.

En los años setenta, un grupo de investigadores que estudió la relación entre cáncer y colesterol advirtió que las altas concentraciones plasmáticas de colesterol conferían protección contra el cáncer de colon. Así surgió una nueva paradoja: ¿cómo era posible que las estatinas, fármacos que disminuían las concentraciones plasmáticas de colesterol, redujeran el riesgo de cáncer de colon cuando las dietas ricas en colesterol tenían un efecto protector? El autor sugiere que las estatinas tienen muchas acciones similares a las de la vitamina D y que deben ser consideradas análogos de ésta.

En Europa, la mortalidad por EC es mayor en los países del norte y menor en los del sur, vecinos al Mediterráneo. Esto sugiere que el grado de exposición a la luz solar cumple un papel relevante en la aparición de la enfermedad. Distintos estudios realizados en los EE.UU. han confirmado que cuanto mayor es la altitud del lugar de residencia y, por ende, mayor la exposición a la luz solar, menor es el riesgo de enfermedad cardíaca.

El único cambio en la dieta que previene la aparición de EC consiste en el aumento del consumo de pescado o de aceite de pescado, productos que contienen grandes cantidades de vitamina D. En los Países Bajos, la mortalidad cardiovascular se redujo en más de 50% en los hombres que consumieron más de 30 g por día de pescado respecto de aquellos que no lo hicieron.

La esclerosis múltiple tiene una prevalencia mayor en regiones del norte de Europa (Escocia es el país con mayor incidencia). El suplemento crónico de vitamina D reduce aproximadamente un tercio el riesgo de contraer la enfermedad.

La incidencia de cáncer de colon y de mama es mayor en los países del noroeste europeo que en aquellos ubicados en la cuenca mediterránea. En Inglaterra, los pacientes afectados por distintos tipos de cáncer (estómago, colon, vejiga) presentaron una supervivencia más prolongada si habitaban en el sur del país. Según el autor, la mayor exposición a la luz solar y sus efectos sobre la vitamina D explican esta mayor supervivencia.

En 1941, se realizó en los EE.UU. y Canadá un estudio que mostró que la mortalidad por cáncer en ciudades del norte de ambos países era 2.5 veces superior a la mortalidad registrada en ciudades del sur. Un trabajo más reciente y extenso, que evaluó la incidencia de cáncer en 5 000 ciudades de los EE.UU., demostró que ésta disminuía en las regiones donde la exposición a la luz ultravioleta era mayor, y viceversa. Los tumores directamente asociados con baja exposición a la luz del sol fueron los de vejiga, mama, riñón, esófago, próstata, recto, colon, estómago, útero, ovario y linfoma no Hodgkin. También en los EE.UU. se reconoce que el número de pacientes afectados por cáncer de próstata es mayor en las regiones más alejadas del Ecuador y en la costa este, lo que indica que la exposición solar confiere beneficio. Otro estudio, realizado en Inglaterra, mostró que el cáncer de próstata afectó más tempranamente a los pacientes que recibieron cantidad insuficiente de radiación ultravioleta respecto de aquellos que recibieron elevada radiación (67.7 vs. 72.1 años).

En un trabajo del que participaron 356 pacientes con cáncer de pulmón diagnosticado y operado en etapas tempranas se verificó una supervivencia a 5 años significativamente superior en los sujetos sometidos a la intervención en otoño, primavera o verano en comparación con aquellos operados en invierno. La tasa de supervivencia fue del 29% entre los pacientes que no recibieron suplementos de vitamina D y fueron tratados en invierno; en tanto que entre los tratados con vitamina D y en

verano, ésta fue del 72%. Por otra parte, las células del cáncer de colon contienen receptores para la vitamina D; en trabajos experimentales, esta vitamina inhibió el crecimiento de líneas celulares de carcinoma colónico.

Como sucede con la EC y ciertos tipos de cáncer, la incidencia de diabetes infantil aumenta en las regiones más alejadas del Ecuador. Los hijos de madres que consumieron durante el embarazo aceite de hígado de bacalao (rico en vitamina D) presentaron menor incidencia de diabetes tipo 1. Datos de estudios realizados en países nórdicos (Finlandia, Noruega) indican que la prevalencia de diabetes en la edad adulta es 10 veces mayor en individuos que no recibieron suplementos de vitamina D en la infancia.

Los resultados provenientes de trabajos con reducido número de pacientes sugieren que los suplementos de vitamina D en mujeres con artritis reumatoidea inducen mejoría en los síntomas y reducción de la respuesta inflamatoria (disminución en las concentraciones de proteína C y de la eritrosedimentación).

La información antes mencionada sugiere que hay una semejanza notable entre los beneficios ofrecidos por la vitamina D y las estatinas. Los efectos inesperados e inexplicables asociados con el tratamiento con estatinas podrían atribuirse a la activación de los receptores de la vitamina D. Para probar la veracidad de esta hipótesis el autor sugiere realizar en pacientes con cáncer y sin él un estudio prospectivo de diseño factorial en el que los participantes reciban, de acuerdo con el grupo asignado, tratamiento con estatinas, suplemento de vitamina D o una combinación de estatinas y vitamina D en dosis submáximas o placebo. Si en los pacientes tratados se obtiene un efecto positivo similar, se podría inferir que las estatinas promueven la activación de los receptores de vitamina D. Al incrementar las dosis de ambos fármacos y administrarlos en forma conjunta se obtendría un beneficio superior. Antes de emprender este estudio, deben realizarse trabajos para establecer la dosis óptima de estatinas y vitamina D que pueda modular el sistema inmunitario y resultar efectiva en los trastornos mencionados (EC, diabetes, cáncer, artritis reumatoidea).



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat051/07126000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/07126000.htm)

## 10 - Nuevas Opciones Terapéuticas para el Tratamiento de la Aterosclerosis

Wiles M, Andreasson P

Scrip Magazine 10-14, May 2006

El tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria mejoró considerablemente en los últimos 15 años como consecuencia de la mayor comprensión de los mecanismos que participan en el proceso de formación de la placa aterosclerótica. Desde 1991 se observó una reducción sustancial del índice de mortalidad por enfermedad cardiovascular, gracias a las modificaciones favorables en la dieta y a la terapia con drogas hipolipemiantes eficaces en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, a pesar de todos los avances mencionados, la enfermedad cardiovascular aún hoy representa la principal causa de muerte en el Reino Unido y en los EE.UU. Además, los índices de mortalidad atribuibles a esta enfermedad se encuentran en aumento.

Numerosos trabajos indicaron que la elevación en sangre del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es el factor de riesgo cardiovascular más importante; de allí que el objetivo principal de las terapias actuales reside en disminuir las cifras de LDLc. Las estatinas son muy eficaces en este sentido. Los efectos adversos asociados con estas drogas incluyen daño hepático, miopatía y rhabdomiólisis; sin embargo, por lo general son bien toleradas.

Otros fármacos disponibles suelen ser menos útiles; no obstante, tienen ventajas en términos de reducción de otros factores de riesgo. Las resinas de unión a ácidos biliares –colestipol y colestiramina– secuestran ácidos biliares en el intestino antes de la reabsorción, con lo cual descienden el LDLc que vuelve al hígado y se eleva la cantidad de receptores para LDL en la superficie celular. Sin embargo, estos fármacos no son tan eficaces como las estatinas para disminuir la concentración de LDLc. Los efectos adversos asociados incluyen constipación y reducción de la absorción de vitaminas liposolubles.

Los agentes que inhiben la absorción de colesterol, por ejemplo, el ezetimibe, actúan en una forma similar: se unen al colesterol de la dieta y de la bilis en el intestino y evitan su absorción. El ezetimibe tampoco es tan eficaz como las estatinas pero tiene la ventaja de que, además de disminuir la concentración de LDLc, también reduce los niveles de triglicéridos, otro factor independiente de riesgo cardiovascular. El tratamiento combinado de ezetimibe y una estatina se acompaña de mayor riesgo de miopatía.

El ácido nicotínico o niacina (vitamina B<sub>3</sub>) también desciende el colesterol en plasma, a través de un mecanismo complejo de acción; aunque éste todavía no se comprende por completo, hay menor secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), un precursor de las LDL. La niacina también induce un descenso de los niveles de triglicéridos y de lipoproteína (a), una lipoproteína que promueve la formación de trombos. Los efectos adversos ocasionados por la niacina incluyen enrojecimiento facial, náuseas, intolerancia digestiva y disfunción hepática.

Ninguna de las opciones terapéuticas actuales es enteramente eficaz; el tratamiento intensivo con estatinas se asocia con un índice de eventos cardiovasculares del 22.4%. Estas drogas tampoco son útiles para descender la concentración de triglicéridos o aumentar los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Un hecho más preocupante aún es que aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad coronaria muestra un perfil normal de lípidos, una situación que manifiesta la necesidad de crear nuevas opciones de tratamiento.

A diferencia de las estatinas que modulan indirectamente la formación de la placa de ateroma, la tendencia actual es tratar en forma directa la lesión, puesto que no siempre se asocia con niveles elevados de colesterol y puede romperse aun en presencia de concentraciones normales.

Las LDL oxidadas (LDL<sub>ox</sub>) en el endotelio vascular constituyen un elemento primordial de las placas de ateroma; el estímulo induce la migración de monocitos hacia el sitio de lesión. Una vez en el lugar, los monocitos se diferencian en macrófagos e incorporan LDL<sub>ox</sub>: adoptan el aspecto de células espumosas, un proceso que atrae más monocitos y linfocitos T y se forma la placa blanda de ateroma. La inflamación también desencadena el remodelamiento de la pared vascular con engrosamiento vascular y depósito de colágeno en el sitio de la inflamación. La elasticidad del vaso se pierde y la placa origina obstrucción de la luz vascular y menor flujo circulatorio tisular. Sin embargo, puede producirse obstrucción de más del 70% de la arteria antes de que aparezcan manifestaciones clínicas. Cuando la placa se rompe se produce trombosis e infarto.

Las estrategias más nuevas de tratamiento están destinadas a reducir la formación de la placa o a lograr su estabilización. El primer objetivo se puede lograr mediante tres estrategias: inhibición del reclutamiento de macrófagos, mediante el aumento de la concentración de HDLc o por la eliminación de las LDL<sub>ox</sub>.

El reclutamiento de los macrófagos puede lograrse con inhibidores de la molécula de adhesión vascular (VCAM-1). De hecho, la menor expresión de la VCAM-1 inhibe la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular; también se evita la diferenciación de los monocitos a macrófagos. Los modelos murinos mostraron resultados alentadores en este sentido.

La concentración baja de HDLc representa un factor independiente de riesgo cardiovascular. El HDLc facilita la remoción de ésteres de colesterol de las células espumosas, un paso esencial para revertir el proceso aterosclerótico. Algunas de

Las opciones terapéuticas en este sentido consideran la variabilidad genética en los niveles de HDLc como consecuencia de mutaciones en el gen de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y sus inhibidores. La baja expresión del gen de CETP se asocia con niveles altos de HDLc y, por lo tanto, con menor riesgo de enfermedad cardiovascular. Así, la reducción de los niveles de CETP representa una alternativa de terapia actualmente en estudio. El torcetrapib y el JI-705 son algunos ejemplos de moléculas inhibitorias. Además, se ha desarrollado una vacuna para disminuir los niveles del CETP. Otra forma de elevar el HDLc circulante es mediante el incremento de la apolipoproteína (Apo) AI. Los derivados de ácido fibrílico, gemfibrozil y fenofibrato, actúan mediante el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa, con lo cual disminuyen las VLDL y aumenta el nivel de HDLc. Los efectos adversos asociados con el tratamiento incluyen erupciones cutáneas, síntomas gastrointestinales, miopatía, arritmias y litiasis vesicular.

Otra opción para elevar la concentración de Apo AI es mediante la infusión de Apo AI recombinante. Los estudios al respecto mostraron que esta terapia se asocia con aumento del HDLc y reducción del tamaño de la placa de ateroma en pacientes con síndromes coronarios agudos; sin embargo, los resultados –aunque muy alentadores– por ahora son preliminares. En modelos animales también se obtuvieron resultados satisfactorios con moléculas parecidas a las Apo AI: péptidos recombinantes con propiedades semejantes. Estos péptidos tienen la ventaja de ser más fáciles de producir y, por lo tanto, más económicos; además, pueden administrarse por vía oral.

Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa, beta y gamma participan en el metabolismo de los lípidos, en el transporte de colesterol y en la homeostasis de la glucosa. Los agonistas de los PPAR, entre ellos los fibratos y las glitazonas, elevan moderadamente la concentración de HDLc; son útiles en el tratamiento de la dislipidemia y de la diabetes. Al menos 5 moléculas diferentes se hallan en estudios de fase II o III; lamentablemente, el perfil de seguridad no es óptimo, un fenómeno que complicó el avance más rápido de la investigación. En modelos animales se detectó la aparición de tumores raros en asociación con estos fármacos.

Otra alternativa de tratamiento está dirigida a la remoción de las moléculas de LDLox con anticuerpos, dado que la respuesta inflamatoria es esencial en la formación de las placas de ateroma y en los eventos que ocasionan su ruptura. Las LDLox son cruciales en este sentido porque activan la respuesta inflamatoria al desencadenar la liberación de agentes proinflamatorios y radicales libres de oxígeno.

La mayoría de las personas tienen anticuerpos contra las LDLox que brindan protección contra la aterosclerosis; los resultados en modelos murinos con anticuerpos humanos contra fragmentos de ApoB100 modificada (un producto final de las LDLox) fueron muy favorables: se observó una regresión del 50% en las lesiones de ateroma. En otra investigación, esta modalidad de tratamiento evitó la nueva formación de placas después de la angioplastia.

Se espera que todas estas nuevas estrategias terapéuticas modifiquen sustancialmente el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular y su evolución, concluyen los expertos.

## 11 - Investigan las Características de la Apnea del Sueño en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Arzt M, Young T, Bradley T y colaboradores

Archives of Internal Medicine 166(16):1716-1722, Sep 2006

La apnea obstructiva (AO) del sueño es un trastorno que se asocia con hipoxia nocturna, hipertensión arterial y estrés oxidativo. En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) es un factor que agrava la enfermedad. Diversos ensayos clínicos demostraron que, en esta población, el tratamiento de las apneas con presión positiva continua en la vía aérea disminuye la presión arterial y mejora la función cardíaca.

En general, el diagnóstico de apnea del sueño se realiza en pacientes que consultan (o son llevados a la consulta) por presentar somnolencia diurna pero, con frecuencia, los pacientes con IC y AO del sueño no refieren somnolencia diurna, aunque duermen en promedio menos horas diarias (aproximadamente 5 horas).

En el presente estudio, los autores compararon 2 grupos con grado similar de AO del sueño e IC o no, para averiguar si los primeros dormían menos y referían menor somnolencia diurna.

Se incluyeron pacientes que concurrieron al Mount Sinai Hospital de Toronto entre 1997 y 2005, con diagnóstico de IC con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección = 45% o menos). Los sujetos debían tener condición clínica estable por al menos 4 semanas y recibir tratamiento adecuado para la enfermedad. Sirvieron como controles 1 139 participantes del *Wisconsin Sleep Cohort Study*, que provenían de una muestra aleatoria de empleados públicos de la misma ciudad, con edades de entre 30 y 60 años.


En todos los individuos se realizaron polisomnografías con igual método en ambos centros (Toronto y Wisconsin). La apnea fue definida como la cesación del flujo aéreo por al menos 10 segundos y la hipopnea como la disminución del 25% o más en la amplitud de cualquiera de las 2 señales de esfuerzo respiratorio que se acompañó de una disminución de al menos 4% en la saturación de la oxihemoglobina. Además, en los pacientes con IC, las apneas y las hipopneas fueron clasificadas según la presencia o ausencia de movimientos toracoabdominales en obstructivas y centrales, respectivamente. La enfermedad se categorizó de acuerdo con el valor del índice apnea-hipopnea (IAH): IAH < 5, sin AO del sueño; IAH de 5 a 14, enfermedad leve; IAH = 15 o mayor, enfermedad moderada a grave. Para valorar el grado de somnolencia diurna subjetiva se utilizó la escala de somnolencia de Epworth, que es un cuestionario donde se solicita a los participantes que indiquen la probabilidad de quedarse dormidos durante diferentes situaciones cotidianas. Un puntaje mayor de 11 se consideró compatible con un grado excesivo de somnolencia.

Con respecto al análisis estadístico, las variables continuas fueron analizadas con la prueba de la t y las variables categóricas, con la prueba de chi cuadrado. Se utilizó el *software* SUDAAN para comparar en forma retrospectiva los datos de ambas poblaciones (pacientes y controles).

Participaron 155 pacientes con IC y 1 139 controles. Más del 85% de los episodios de apnea o hipopnea fueron obstructivos. Entre los participantes con AO leve, el promedio de edad y la proporción de hombres fue significativamente mayor en aquellos que presentaban IC que en los controles, mientras que entre aquellos que tenían AO moderada a grave no se observaron diferencias de edad o en la proporción de hombres entre los grupos. El grado de deterioro de la función ventricular y la clase funcional fueron similares en todos los pacientes con IC y resultaron independientes del grado de gravedad de las AO; es decir, no se encontró relación entre la gravedad de la AO y el deterioro de la función ventricular izquierda.

En comparación con los controles, los pacientes con IC presentaron, en cada categoría de gravedad de AO, menores puntajes en la escala de Epworth (IAH < 5;  $7.1 \pm 0.4$  vs.  $8.3 \pm 0.2$ ; IAH 5-15,  $6.7 \pm 0.7$  vs.  $9.2 \pm 0.3$ ; IAH = 15 o mayor,  $7.8$

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat051/06d21006.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat051/06d21006.htm)

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

$\pm 0.7$  vs.  $9.8 \pm 0.4$ ); esto indica que tuvieron menor somnolencia a pesar de haber dormido menos (promedio en minutos: IAH  $< 5$ ,  $306 \pm 7$  vs.  $384 \pm 2$ ; IAH 5-14,  $295 \pm 19$  vs.  $384 \pm 5$ ; IAH = 15 o mayor,  $285 \pm 13$  vs.  $359 \pm 7$ ). Estas diferencias se mantuvieron a pesar de los ajustes por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). En los controles, el puntaje de la escala Epworth aumentó de manera significativa a medida que se incrementó la gravedad de la AO; esto no sucedió entre los pacientes con IC.

En los pacientes con IC con IAH  $< 5$  o = 15 o mayor, la latencia para el comienzo del sueño fue significativamente mayor (más de 8 minutos) con respecto a los controles, lo que sugiere menor propensión a dormirse. No se observaron diferencias al respecto entre los grupos en la categoría con AO leve (IAH entre 5 y 14).

El tiempo total de sueño se redujo en más de una hora en los pacientes con IC independientemente de la gravedad de las apneas. A su vez, en este grupo, el despertar fue más prolongado (31 a 44 minutos) y la eficiencia del sueño se observó notablemente reducida. Entre todos los pacientes con AO, los que tenían IC presentaron menores sueños REM que los controles, pero no hubo diferencias significativas en la proporción de sueño de ondas lentas entre los grupos.

En los controles, a medida que se incrementó el IMC aumentó en forma significativa la gravedad de la AO. Esta relación tan directa no se apreció en los pacientes con IC. En ambos grupos, la probabilidad de tener AO aumentó significativamente en caso de obesidad (controles, *odds ratio* [OR]: 4.35 y pacientes con IC, OR: 2.27), aunque esta relación fue más notable entre los controles.

Según los autores, el presente estudio mostró aspectos hasta el momento poco conocidos de la presentación de la AO del sueño en pacientes con IC. En este grupo, la AO se asocia con menor somnolencia diurna pero, paradójicamente, con sueño de menor duración y menos eficiente. No se encontró relación entre la gravedad de la AO y el puntaje de la escala Epworth, que valora la somnolencia diurna. El grado de asociación entre obesidad y AO fue menos constante en estos pacientes.

En estudios previos de menores dimensiones y realizados en pacientes con IC se advirtió que, en caso de presentar AO, referían menor somnolencia diurna. Estos trabajos carecieron de grupo control sin IC para realizar comparaciones. Los resultados del presente estudio son contundentes: para cada categoría de AO, los pacientes con IC presentaron puntajes menores de la escala Epworth (lo que sugiere menor somnolencia diurna). En este grupo no se encontró asociación entre este puntaje y la gravedad de la AO, pero esta relación fue evidente entre los controles (a mayor puntaje en la escala Epworth, mayor gravedad de la apnea). Además, el tiempo de latencia hasta el comienzo del sueño fue 8 minutos mayor en los pacientes con IC que en los controles, lo que indica menor propensión a dormirse.

Un hallazgo interesante del estudio fue que los pacientes con IC (con AO o sin ella) dormían al menos una hora menos que los controles y la eficiencia del sueño era inferior. Debe destacarse que estos individuos, que presentaron sueño de menor duración y eficacia, informaron menor somnolencia diurna. Una explicación a este fenómeno parece ser el incremento en la actividad simpática que surge como consecuencia de la enfermedad de base (IC) y que se exacerba cuando aparece la AO. Aggarwal y col. demostraron que los pacientes con IC presentan una elevada actividad noradrenérgica subcortical suprabulbar que, al optimizar el estado de alerta, suprime la somnolencia diurna.


En el presente estudio no se pudo establecer la relación entre el grado de deterioro de la función ventricular izquierda y el puntaje de la escala Epworth o del IAH. Esto muestra que no existe un vínculo directo entre la magnitud de la disfunción ventricular y la gravedad de la AO.

Las alteraciones en la estructura del sueño (en cuanto a su duración y calidad) entre los pacientes con IC no estuvieron influenciadas por factores como edad, sexo, IMC y el antecedente de AO, lo que sugiere que son inherentes a la enfermedad de base.

La asociación entre obesidad y AO fue menos ostensible entre los pacientes con IC que entre los individuos de la población general (controles), por lo que la participación de este trastorno metabólico en la patogenia de la AO parece ser menos relevante en esta población.

Dado que en el estudio participaron sólo pacientes con IC por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, los autores aclaran que los resultados obtenidos no pueden aplicarse a sujetos con mecanismos diferentes de IC (por ejemplo, disfunción diastólica).

Los resultados del estudio indican que los pacientes con IC sistólica se diferencian de la población general porque la presencia de AO del sueño puede no acompañarse de síntomas y signos característicos como la somnolencia diurna y el sobrepeso. Aunque no se observen estos signos y síntomas igualmente deben realizarse estudios del sueño, dado que la AO puede estar presente y los pacientes pueden beneficiarse con su tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07301003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07301003.htm)

## 12 - Casi Todos los Antipsicóticos Elevan la Concentración de Lípidos en Sangre

*Olfson M, Marcus S, L'Italien G y colaboradores*

*American Journal of Psychiatry* 163(10):1821-1825, Oct 2006

La información proveniente de diversos estudios sugiere que los nuevos antipsicóticos como, por ejemplo, la clozapina y la olanzapina podrían asociarse con mayor riesgo de hiperlipidemia. El trastorno metabólico desaparecería cuando el tratamiento se interrumpe. Además de los estudios clínicos, los trabajos epidemiológicos encontraron una relación entre este tipo de medicación y la aparición de hiperlipidemia; en una investigación, la clozapina y la olanzapina (aunque no la risperidona) se vieron asociadas con un aumento del riesgo de hiperlipidemia. En cambio, otro estudio no encontró diferencias sustanciales en este riesgo entre los pacientes tratados con clozapina o con antipsicóticos de primera generación. Los trabajos prospectivos también sugieren que los nuevos antipsicóticos tienen este efecto adverso; tanto la olanzapina como la clozapina se asociaron con una elevación sustancial de los niveles de colesterol total en suero. En cambio, poco se sabe acerca del posible efecto hiperlipidémico de otros antipsicóticos; por ese motivo, en este trabajo los autores estiman el riesgo relativo de hiperlipidemia después del tratamiento inicial con antipsicóticos de primera generación y con cada uno de los 6 antipsicóticos de segunda generación.

Los datos se obtuvieron del *California Medicaid Program* (2001-2004). La población de estudio estuvo integrada por pacientes de 18 a 64 años con diagnóstico de esquizofrenia o de psicosis afectiva. Se excluyeron aquellos individuos con condiciones asociadas con trastornos del metabolismo de los lípidos (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, colestitis, porfiria intermitente aguda, anorexia nerviosa, diabetes tipo 2, obesidad, desnutrición, enfermedad de Gaucher, síndrome de Cushing, embarazo, acromegalia, lipodistrofia, mieloma múltiple o enfermedades autoinmunitarias, entre otras). Tampoco se incluyeron los sujetos tratados con diuréticos tiazídicos, de asa, retinoides, inhibidores de la proteasa, esteroides anabólicos, andrógenos, terapia hormonal y agentes inmunosupresores, entre otros fármacos asociados con hiperlipidemia. Los casos fueron pacientes con diagnóstico de hiperlipidemia o con indicación de tratamiento con atorvastatina, colestiramina, clofibrato, colesevelam, colestipol, fenofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina o simvastatina, pero se excluyeron aquellos con diagnóstico previo o con indicación de esta medicación durante los 180 días anteriores. Por cada caso se



evaluaron 6 controles similares en edad, sexo, raza y grupo diagnóstico. La cohorte de análisis estuvo integrada por 13 133 casos y 72 140 controles. Los antipsicóticos empleados fueron aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona o antipsicóticos de primera generación.

La mayoría de los integrantes de la muestra de estudio eran de raza blanca; el número de mujeres fue mayor que el de los hombres tanto entre los casos como entre los controles. Los 2 grupos fueron homogéneos en términos de edad; una gran mayoría de los participantes en ambos grupos tenía diagnóstico de depresión mayor sin rasgos psicóticos, esquizofrenia o trastorno bipolar. Más de la mitad de los pacientes (64.02%) no habían sido tratados con medicación antipsicótica durante los 2 meses previos a la fecha índice. Entre los tratados, los fármacos más comúnmente utilizados fueron la olanzapina (12.26%) y la risperidona (8.86%). Resultó menos habitual que los pacientes con hiperlipidemia recibieran quetiapina (6.09%), antipsicóticos de primera generación (3.97%), clozapina (2.79%), ziprasidona (1.4%) o aripiprazol (0.61%). El modelo de regresión logística mostró que, en comparación con los pacientes sin medicación antipsicótica, los sujetos que recibieron clozapina, risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona y antipsicóticos de primera generación (no así aripiprazol) presentaron un riesgo significativamente mayor de tener hiperlipidemia de reciente comienzo.

El estudio demostró que una amplia variedad de antipsicóticos se asocian con mayor riesgo de hiperlipidemia; los antipsicóticos de primera generación y cada uno de los de segunda generación, con excepción del aripiprazol, se asociaron con riesgo significativamente mayor de hiperlipidemia en comparación con la ausencia de tratamiento antipsicótico. El trabajo confirma observaciones anteriores en relación con la clozapina, olanzapina y risperidona y agrega información con respecto a la quetiapina, ziprasidona y el aripiprazol. En comparación con los resultados del análisis de la U.K. *General Practice Research Database*, el *odds ratio* (OR) de hiperlipidemia asociado con olanzapina fue sustancialmente inferior en la presente investigación (OR de 1.56 vs. 4.52 en el estudio británico). Posiblemente, señalan los autores, la diferencia obedece a que en el Reino Unido el tratamiento con olanzapina y con otros antipsicóticos de segunda generación habitualmente se reserva para enfermos más graves, quienes además presentan con mucha frecuencia índices elevados de tabaquismo, obesidad e inactividad física así como otros factores de riesgo de hiperlipidemia, comunes en los individuos con enfermedades mentales graves.

Este trabajo confirma que varios fármacos antipsicóticos pueden contribuir a la aparición de hiperlipidemia. Debido a que los sujetos con patologías médicas y aquellos tratados con fármacos que se asocian con hiperlipidemia fueron excluidos del análisis, la relación que se observó entre la medicación y el riesgo de hiperlipidemia es independiente de estos factores conocidos de riesgo. Los pacientes con esquizofrenia tienen prácticamente el doble de probabilidad de morir a causa de enfermedades cardiovasculares en comparación con el resto de la población. Además, presentan con mayor frecuencia alteraciones en el perfil de lípidos, diabetes, obesidad, hipertensión y tabaquismo. Por lo tanto, la prevención del síndrome metabólico y de la enfermedad cardiovascular representa un objetivo principal en la atención de los individuos con enfermedades mentales y, en este sentido, la elección de fármacos con un perfil de seguridad más favorable es crucial, concluyen los especialistas.

 **Información adicional en**  
[www.siicsalud.com/dato/dat051/06d29014.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06d29014.htm)

### 13 - Actualización sobre Hipertensión Arterial Pulmonar

McLaughlin V, McGoon M

*Circulation* 114(13):1417-1431, Sep 2006

En el presente artículo se distinguen los aspectos más relevantes (fisiopatogenia, clasificación, diagnóstico y tratamiento) de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico en donde la presión arterial pulmonar se encuentra elevada. De acuerdo con el consenso de expertos, se define HAP cuando la presión media de la arteria pulmonar supera los 25 mm Hg en el contexto de un gasto cardíaco normal o reducido y de una presión de enclavamiento normal. El modelo teórico actual sugiere que para la aparición de HAP se necesita un estado que predisponga a esta condición y la acción de uno o más factores de diversa índole (genéticos, ambientales, comorbilidades). En este escenario se activan mecanismos de vasoconstricción, proliferación celular y trombosis vascular que conducen a la HP.


Diversas alteraciones en varios genes están relacionadas con la HAP; por ejemplo, las mutaciones en el gen que codifica el receptor 2 de la proteína morfogénica ósea (BMPR2) se asocian con señales de transducción aberrantes en la célula del músculo liso vascular pulmonar que alteran la apoptosis normal y provocan proliferación celular. También se encontraron alteraciones en los genes que codifican el transportador de serotonina y el receptor 1 de la quinasa símil activina.

La prostaciclina es una sustancia sintetizada en las células endoteliales que tiene acciones vasodilatadoras y antiproliferativas. En los individuos con HAP, la actividad de la enzima encargada de su síntesis está reducida y, en consecuencia, los niveles plasmáticos de esta prostaglandina disminuyen. Además, esta población presenta niveles elevados de endotelina 1 (ET-1), un péptido con propiedades vasoconstrictoras y mitogénicas, que actúa sobre 2 tipos de receptores: ET<sub>A</sub>, presentes en las células del músculo liso vascular, y ET<sub>B</sub>, ubicados tanto en las células del músculo liso vascular como en el endotelio vascular pulmonar. Los niveles plasmáticos de ET-1 se correlacionan con la gravedad de la HAP y con su pronóstico. En los pacientes con HAP también disminuye la expresión de la enzima encargada de la síntesis de óxido nítrico, que es un vasodilatador poderoso; al disminuir la producción de este elemento se promueve la vasoconstricción y la proliferación celular. La serotonina es otra sustancia involucrada en la patogenia de la HAP; favorece la proliferación de las células musculares lisas de la vasculatura pulmonar y la vasoconstricción. Otro fenómeno que facilita la vasoconstricción en los pacientes con HAP es la reducción en el número de canales de potasio dependientes del voltaje. Los mecanismos inflamatorios también han sido involucrados en el origen de la enfermedad, mientras que la disfunción endotelial es la consecuencia inevitable de todos los mecanismos moleculares incluidos.

La clasificación más reciente de HP es la de la tercera conferencia mundial de la Organización Mundial de la Salud realizada en Venecia en el año 2003. A continuación, se detallan sus formas principales.

La HAP idiopática se caracteriza por presentar lesiones plexiformes en las células endoteliales, muscularización de las arteriolas precapilares, proliferación de la íntima del endotelio y de la capa media muscular. Es una enfermedad rara, con una incidencia de 2 a 5 casos por millón. Predomina ligeramente en el sexo femenino (relación mujer:hombre, 1.7:1) y la edad promedio en que se presenta es de 37 años. La disnea es el síntoma de presentación más frecuente y afecta a todos los pacientes, sobre todo a medida que progresa la enfermedad; le siguen en incidencia la fatiga, el dolor precordial, el síncope y los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha.

Entre el 6% y 10% de los pacientes con HAP presentan formas hereditarias y en el 50% a 90% de estos casos se identifican mutaciones en el gen del receptor BMPR2. La HAP familiar se caracteriza por el fenómeno de anticipación genética, es decir, que los individuos de las sucesivas generaciones presentan la

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

enfermedad cada vez en edades más tempranas y en forma más grave, con una penetrancia incompleta.

La venopatía pulmonar oclusiva (antes llamada enfermedad venooclusiva) y la microvasculopatía pulmonar (denominada previamente hemangiomas capilar pulmonar) pueden provocar HP con lesiones indistinguibles de las asociadas con otras de HAP. Suelen acompañarse de signos característicos de hipertensión venosa pulmonar como hemosiderosis pulmonar, edema intersticial y dilatación linfática. Se informó que, en ambos trastornos, la administración de epoprostenol está asociada con la aparición de edema agudo de pulmón.

Dentro de las enfermedades del tejido conectivo, la HAP predomina entre los pacientes con esclerodermia; puede ser asintomática en sus comienzos y sólo advertirse por trastornos en las pruebas de difusión pulmonar. Los pacientes con esclerodermia que presentan HAP tienen una supervivencia sustancialmente reducida.

Diversas cardiopatías congénitas se asocian con HAP, como comunicación interauricular, comunicación interventricular, tronco arterioso y ducto arterioso permeable. La hipertensión portopulmonar es la HAP que aparece en pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal y tiene una incidencia de entre 4% y 15% en los pacientes sometidos a trasplante hepático.

Aproximadamente, 1 de cada 200 pacientes con infección por VIH presentan HAP.

Ciertos fármacos, como los derivados anfetamínicos aminorex, fenfluramina y dexfenfluramina han sido retirados del mercado luego de conocerse el resultado de estudios epidemiológicos que los ligó con una incidencia inaceptablemente alta de HAP.

La HAP es inicialmente un proceso pasivo en la insuficiencia cardíaca izquierda, pero cuando la hipertensión venosa pulmonar se vuelve constante puede condicionar un aumento adaptativo y permanente a nivel de la resistencia de las arteriolas pulmonares.

En los trastornos ventilatorios o de hipoxia crónica, la HAP es un hallazgo frecuente. Su presencia en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica afecta el pronóstico de manera adversa. La enfermedad tromboembólica crónica, que se observa en hasta 3% de los pacientes que sobrevivieron a un episodio embólico agudo, es otra enfermedad donde la presencia de HAP afecta el pronóstico. La supervivencia a los 5 años es de sólo el 30% cuando la HAP supera los 40 mm Hg.

La supervivencia media estimada es de 2.8 años, con tasas de supervivencia al año, a los 3 y a los 5 años de 68%, 48% y 34%, respectivamente. En general, los pacientes con diagnóstico de HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo o con infección por VIH muestran peor pronóstico. Los indicadores pronósticos más confiables son los que valoran la capacidad funcional, la tolerancia al ejercicio y los patrones hemodinámicos.

En un estudio, los individuos con HAP con clase funcional I y II tuvieron una supervivencia promedio de 6 años, los pacientes con clase III, de 2.5 años y en aquellos con clase IV la supervivencia fue de tan sólo 6 meses. La tolerancia al ejercicio se valora con la prueba de caminata de 6 minutos que, a su vez, sirve como criterio de selección y de valoración en muchos ensayos clínicos. En uno de los primeros ensayos controlados se observó que un resultado menor de 150 metros en la caminata de 6 minutos estaba asociado como muy mal pronóstico. Las 3 variables hemodinámicas con importancia pronóstica en los pacientes con HAP son la presión media en la arteria pulmonar, la presión en la aurícula derecha y el índice cardíaco.

La evaluación de los pacientes con sospecha de HP está dirigida a confirmar el diagnóstico, definir sus características hemodinámicas (precapilar *versus* poscapilar), identificar trastornos asociados, determinar el pronóstico y contemplar el tratamiento más apropiado. Se recomienda el rastreo anual con ecocardiograma Doppler en individuos con antecedentes de elevada incidencia familiar de la patología y en aquellos que presentan enfermedades del tejido conectivo o infección por VIH. El ecocardiograma Doppler es un método de diagnóstico de gran ayuda en estos casos, porque las estimaciones de la presión pulmonar y de la función ventricular muestran buena correlación con las mediciones hemodinámicas invasivas.

Aún no es claro el papel de la evaluación genética en esta población, dado que sólo entre el 10% y el 20% de los pacientes que presentan mutaciones en el BMPR2 tienen HP.

El método de diagnóstico estándar para HAP es el cateterismo del ventrículo derecho, que además provee información pronóstica y permite excluir la hipertensión venosa pulmonar a través de la medición de la presión capilar pulmonar de enclavamiento. Desde el punto de vista hemodinámico, la HAP se define cuando la presión media en la arteria pulmonar es igual a 25 mm Hg o mayor, se acompaña de presión de enclavamiento menor o igual a 15 mm Hg y de una resistencia vascular pulmonar mayor de 3 unidades Woods. El cateterismo pulmonar sirve para evaluar la reactividad vascular, es decir, la respuesta vasodilatadora frente a la acción de fármacos específicos como adenosina, epoprostenol u óxido nítrico. Una prueba positiva significa una reducción de al menos 10 mm Hg en la presión media de la arteria pulmonar hasta un valor de 40 mm Hg o menos. La prueba vasodilatadora no debe realizarse en los pacientes en donde el tratamiento con bloqueantes cálcicos está contraindicado, en aquellos con síntomas en clase funcional IV e insuficiencia cardíaca derecha y en los sujetos con trastornos hemodinámicos graves (elevación marcada en la presión de la aurícula derecha y reducción del gasto cardíaco).

Los objetivos del tratamiento consisten en el alivio de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia.

Se recomienda que los pacientes realicen actividades aeróbicas de baja intensidad, como caminatas, siempre que las toleren. Se desaconsejan los viajes o la residencia en zonas de gran altura, porque la vasoconstricción pulmonar inducida por la menor presión parcial de oxígeno ambiental puede deteriorar el estado clínico de los pacientes. Deben seguir dietas restringidas en sodio (menos de 2 400 mg por día) para contrarrestar la aparición de insuficiencia cardíaca derecha. Para prevenir las infecciones respiratorias se recomienda la vacunación antigripal y antineumocócica. Hay fármacos contraindicados, como los vasoconstrictores nasales o los anorexígenos, y otros cuyo uso requiere cuidado particular por el riesgo de interacciones (gliburida y ciclosporina con bosentano, nitratos con sildenafil).

En el embarazo, parto y puerperio, la HAP se asocia con fluctuaciones hemodinámicas graves que condicionan una tasa de mortalidad materna de entre 30% y 50%; por esto muchos expertos contraindican la gestación.

Cuando los pacientes con HAP son sometidos a cirugías programadas tienen mayor riesgo de presentar reacciones vagales, compromiso ventilatorio y alteraciones hemodinámicas.

Los diuréticos se indican para el tratamiento de la sobrecarga derecha y algunos expertos prescriben digoxina en situaciones de insuficiencia cardíaca derecha o de bajo gasto cardíaco. Como la hipoxia induce vasoconstricción pulmonar importante, la mayoría de los profesionales recomienda el suplemento de oxígeno para mantener una saturación arterial de oxígeno por encima de 90%. Dos ensayos clínicos no controlados mostraron que los pacientes con HAP idiopática que recibieron tratamiento con anticoagulantes por vía oral con warfarina tuvieron mejor supervivencia. En este tipo de HAP se recomienda la anticoagulación por vía oral (rango internacional normatizado óptimo entre 2 y 2.5). El papel de la anticoagulación en pacientes con formas asociadas de HAP es más discutible y no está del todo aclarado.

En la actualidad se recomienda tratar con bloqueantes cálcicos a los pacientes con HAP idiopática que tienen una respuesta vasodilatadora aguda y positiva. Esta respuesta provoca un descenso mayor de 10 mm Hg hasta un valor final de presión arterial media menor o igual a 40 mm Hg. Los fármacos empleados incluyen la nifedipina de acción prolongada, el diltiazem y la amlodipina. Si los pacientes tratados con bloqueantes cálcicos en forma crónica no mejoran hasta alcanzar una clase funcional I o II, se los considera no respondedores; en estas circunstancias se deben intentar tratamientos alternativos.

En ensayos abiertos y aleatorizados que evaluaron pacientes con HAP idiopática en clase funcional III y IV, el tratamiento con epoprostenol mejoró la clase funcional, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y la tasa de supervivencia.

Cuando el fármaco se utilizó en pacientes con HAP relacionada con enfermedades del tejido conectivo, mejoraron los parámetros hemodinámicos y los resultados de la prueba de 6 minutos pero no se observaron mejoras en la tasa de mortalidad. El epoprostenol se administra por vía intravenosa en forma continua, para lo que se requiere que los pacientes tengan catéteres venosos centrales permanentes y que se familiaricen con el uso de las bombas de infusión. Esta complejidad conlleva la necesidad de recibir tratamiento y supervisión sólo en centros con experiencia en la administración del fármaco. Se comienza la administración de dosis bajas hasta alcanzar la dosis óptima de entre 25 y 40 ng/kg.min. Los efectos adversos más frecuentes abarcan cefaleas, dolor mandibular, enrojecimiento cutáneo, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético y rash cutáneo. La FDA aprobó el empleo de epoprostenol en pacientes con HAP idiopática en clase funcional III y IV y en individuos con HAP secundaria a esclerodermia.

El teprostiniil es un análogo prostaciclínico desarrollado inicialmente para su uso continuo por vía subcutánea. En un ensayo multicéntrico y aleatorizado que evaluó 470 pacientes con HAP de distinto origen y diversa clase funcional, el tratamiento con teprostiniil se asoció con mejoría leve pero significativa en la prueba de caminata de 6 minutos. La mejoría dependió de la dosis y el 85% de los pacientes presentaron dolor o eritema en el sitio de infusión. Otras reacciones adversas frecuentes fueron náuseas, cefaleas, diarrea y rash cutáneo. En el año 2002, la FDA aprobó el teprostiniil para su uso por vía subcutánea y en el 2004, para vía intravenosa.

El iloprost es otro análogo prostaciclínico, que tiene la particularidad de administrarse en forma inhalatoria. En un ensayo multicéntrico del que participaron 207 pacientes con HAP de diversa etiología y en clase funcional avanzada (III y IV), la administración de iloprost se asoció con mejoría en la clase funcional y en la prueba de 6 minutos en el 16.8% de los pacientes. En 2004 fue aprobado por la FDA para pacientes en clase funcional III y IV.

El beraprost es un fármaco de la misma familia que se administra por vía oral. En un trabajo europeo se asoció con beneficios en la prueba de 6 minutos; sin embargo, en otro estudio realizado en los EE.UU. este beneficio no se sostuvo más allá de los 6 meses de tratamiento.

El bosentano es un antagonista no selectivo del receptor de la endotelina que se administra por vía oral y que ha sido evaluado en 2 estudios aleatorizados y controlados que incluyeron pacientes con HAP de diverso origen y en clase funcional III y IV. En el trabajo más representativo (el ensayo BREATHE-1), el bosentano mejoró en forma significativa la prueba de caminata de 6 minutos y se asoció con menor incidencia de deterioro clínico. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron elevación de las enzimas hepáticas, edema de miembros inferiores, cefaleas, enrojecimiento cutáneo y anemia. Es teratogénico.

Otros antagonistas de la endotelina, como sitaxsentan y ambrisentan, que muestran resultados promisorios en los ensayos clínicos, todavía no han recibido la aprobación de la FDA.

En el ensayo clínico SUPER, el sildenafil –un inhibidor de la fosfodiesterasa– mejoró en forma significativa la capacidad de ejercicio. Luego de 12 semanas, los pacientes que recibieron el fármaco tuvieron mejores resultados en la prueba de 6 minutos que los controles. El beneficio, que se mantuvo a lo largo del año de duración del estudio, parece ser superior entre quienes recibieron dosis mayores (de hasta 80 mg tres veces al día).

La septostomía auricular es un procedimiento quirúrgico en el que se crea la comunicación entre las 2 cavidades auriculares, que determina la aparición de un cortocircuito de derecha a izquierda y condiciona el aumento en el gasto cardíaco que, si bien provoca descenso en la saturación de oxígeno arterial, incrementa el transporte de oxígeno y reduce los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Es un procedimiento riesgoso que debe ser realizado por expertos. En los lugares en los que se dispone de los fármacos mencionados anteriormente, la septostomía debe realizarse sólo en pacientes seleccionados, con síncope o síntomas de insuficiencia cardíaca derecha refractarios al tratamiento farmacológico.

El trasplante pulmonar se indica en aquellos pacientes que no responden al tratamiento convencional. Al año de efectuado el trasplante, la supervivencia estimada es de 66% a 75%. La mayoría de los centros prefiere realizar trasplante bipulmonar.

La HAP idiopática, familiar o asociada con enfermedades sistémicas (esclerodermia, infección por VIH, cirrosis) es un trastorno raro, de pronóstico adverso y que se asocia con deterioro sustancial y progresivo de la calidad de vida. El hallazgo de HP es frecuente en los procedimientos hemodinámicos y, en la mayor parte de los casos, se trata de HP asociada con otras enfermedades como insuficiencia cardíaca izquierda, enfermedades pulmonares crónicas y procesos tromboembólicos. En estas circunstancias, concluyen los autores, la HP representa un componente relativamente menor de estas alteraciones.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/87183](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/87183)

## 14 - Investigan el Efecto Antihipertensivo de Distintas Combinaciones de Fármacos en Individuos con Hipertensión no Controlada

*Karotsis A, Symeonidis A, Stergiou G y colaboradores*

**Clinical and Experimental Hypertension** 28(7):655-662, Oct 2006

Los antagonistas cálcicos del tipo no dihidropiridínicos son antihipertensivos eficaces y de uso extendido en la práctica clínica. Numerosos estudios demostraron que mejoran el pronóstico cardiovascular en los pacientes hipertensos. En cuanto al tratamiento combinado con otros fármacos antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tiazidas), la información proveniente de estudios clínicos es más limitada.

El objetivo del presente trabajo fue comparar el efecto antihipertensivo adicional brindado por un segundo fármaco (tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina o antagonistas cálcicos dihidropiridínicos) en pacientes con hipertensión no controlada y tratados previamente con diltiazem en forma de monoterapia. Otro objetivo del estudio consistió en analizar la eficacia de las mediciones hogareñas de presión arterial (PA), realizadas por el propio paciente (autorregistro), en comparación con las efectuadas en el consultorio, para evaluar el tratamiento antihipertensivo combinado.

Participaron individuos de entre 25 y 79 años con hipertensión no controlada a pesar del tratamiento de al menos 4 semanas con 240 mg diarios de diltiazem. Se consideró la presencia de hipertensión no controlada cuando en 2 visitas clínicas separadas por una semana de diferencia se registraron valores de PA mayores de 140/90 mm Hg para la población general o de 135/85 mm Hg para pacientes diabéticos o individuos menores de 65 años. Los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 12.5 mg/día de clortalidona, 5 mg/día de felodipina, 10 mg/día de lisinopril u 80 mg/día de valsartán. Fueron excluidos los pacientes con intolerancia conocida a estos fármacos, aquellos que debían ser tratados con antihipertensivos específicos y los individuos con hipertensión secundaria, nefropatía, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y enfermedades hematológicas o pulmonares mayores. Además, fueron excluidos los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular dentro de los 3 meses previos al comienzo del estudio. No participaron los sujetos con hipertensión arterial grave (presión sistólica mayor de 200 mm Hg y diastólica mayor de 110 mm Hg) y tampoco

aquellos que recibían fármacos que podían interferir con el tratamiento (antiinflamatorios no esteroides, diuréticos).

Las mediciones de PA fueron realizadas por médicos generales antes de la aleatorización y 4 y 8 semanas después de ésta. Luego de 5 minutos de reposo sentado, a cada paciente se le tomó la PA con un aparato electrónico. Se efectuaron 3 mediciones con 1 minuto de descanso entre éstas. El valor considerado fue el promedio de las 3 mediciones. En sus hogares, los pacientes se tomaron la PA con el mismo aparato e igual manguito. En las mismas condiciones de reposo previo, cada sujeto se tomó la PA en 2 momentos, por la mañana (6 a 10) y por la tarde (18 a 21). El promedio de todas las mediciones se consideró en el análisis final.

Antes de la aleatorización y en las visitas realizadas a las 4 y 8 semanas se llevaron a cabo exámenes clínicos que incluyeron examen físico, mediciones del peso corporal y electrocardiogramas. En cada visita clínica se indagó la presencia de reacciones adversas.

Para analizar los cambios en la PA inducidos por el tratamiento, tanto en los registros de las visitas clínicas como en los domiciliarios, se realizaron pruebas de la t apareadas, mientras que para las comparaciones de los efectos antihipertensivos entre los grupos se llevaron a cabo pruebas no pareadas.

Participaron del estudio 211 pacientes que fueron aleatorizados de la siguiente manera: 54 recibieron clortalidona, 52 felodipina, 54 lisinopril y 51 valsartán. Veintiséis pacientes no completaron el estudio: 22 por la presencia de efectos adversos (17 por edemas en miembros inferiores) y 4 por problemas en la recolección de datos.

Se observó la presencia de edemas en miembros inferiores en 15 pacientes que recibieron felodipina (29%) y, en menor medida, en aquellos tratados con otros fármacos (1 paciente con clortalidona, 1 con valsartán, ninguno con lisinopril). Se incluyeron en el análisis final los 185 pacientes que completaron el estudio. De éstos, 51 (27.6%) recibían clortalidona, 36 (19.5%) felodipina, 50 (27.03%) lisinopril y 48 (25.9%) valsartán.

La edad promedio fue de  $63.9 \pm 10.6$  años, 80 (43%) fueron hombres. El índice de masa corporal promedio fue de  $28.7 \pm 4.6$  kg/m<sup>2</sup>. Del total de participantes, 41 (22%) tenía diagnóstico de diabetes tipo 2.

Al momento de la aleatorización, el promedio de los registros de PA efectuados en el consultorio fue de  $158.6 \pm 13.1$  mm Hg para la presión sistólica (PS) y de  $86.1 \pm 9.4$  mm Hg para la presión diastólica (PD). El promedio de los registros domiciliarios de PA fue significativamente inferior: PS  $150.3 \pm 13.3$  mm Hg, PD  $83.0 \pm 8.6$  mm Hg;  $p < 0.001$ .

Después de 4 semanas de tratamiento combinado, la dosis del segundo fármaco debió incrementarse en 113 individuos (61%) por la presencia de hipertensión no controlada. Del total de participantes, 18 (10%) presentaron hipertensión de guardapolvo blanco. Al final del estudio, todas las combinaciones produjeron una disminución significativa en los registros de PA domiciliarios (reducción promedio PS  $17.1 \pm 11.9/6.0 \pm 7.0$  mm Hg) y de consultorio (reducción promedio PS  $21.2 \pm 14.8/7.7 \pm 9.7$  mm Hg). No hubo diferencias significativas en la eficacia de las 4 combinaciones empleadas.

El presente estudio comparó la eficacia individual de 4 fármacos antihipertensivos (clortalidona, lisinopril, felodipina y valsartán) que se agregaron al tratamiento de pacientes con hipertensión no controlada a pesar recibir diltiazem. Los 4 fármacos contribuyeron en la reducción significativa de los registros de PA y no hubo diferencias sustanciales en la eficacia. Por lo general, la combinación diltiazem/felodipina resultó en abandonos prematuros por la elevada incidencia de edema de miembros inferiores.

El estudio también demostró que la medición hogareña (autorregistro) de la PA fue al menos tan eficaz como la realizada en el consultorio para valorar la eficacia de los tratamientos antihipertensivos.

En estudios previos se demostró que la asociación de diltiazem y diuréticos tiazídicos o inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina causaba un efecto antihipertensivo adicional. Hasta el momento, no hay estudios publicados que hayan comparado la combinación de diltiazem o de otro antagonista cálcico no dihidropiridínico con fármacos bloqueantes de los receptores de la angiotensina.


La utilidad de combinar 2 antagonistas cálcicos (uno hidropiridínico con otro no hidropiridínico) no está del todo establecida. Un número reducido de estudios –todos de muestras pequeñas– informaron la eficacia de las combinaciones nifedipina/diltiazem, nifedipina/verapamilo o nitrendipina/diltiazem en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero siempre al comparar las asociaciones con la monoterapia (nifedipina o nitrendipina solas).

En el presente estudio no se realizaron comparaciones con monoterapias sino entre 4 combinaciones diferentes. Se observó que el 30% de los individuos que recibió la combinación diltiazem/felodipina presentó edemas intolerables en los miembros inferiores, que obligaron a suspender el tratamiento. Este efecto adverso se relaciona con la vasodilatación inducida por los antagonistas cálcicos (tanto hidropiridínicos como no hidropiridínicos) y depende de la dosis.

La utilización de los datos provenientes de los autorregistros domiciliarios de la PA junto con las mediciones realizadas en las visitas clínicas permitió ampliar la detección de los efectos antihipertensivos relacionados con el tratamiento. A su vez, el autorregistro domiciliario contribuyó a reconocer que el 10% de la población evaluada tenía hipertensión por guardapolvo blanco. Algunas recomendaciones recientes sugieren que estos pacientes no se benefician con la intensificación del tratamiento antihipertensivo. Esto se comprobó en el presente estudio, donde esta población presentó reducciones mucho menores en la PA que el resto de los pacientes. La incorporación de las evaluaciones hogareñas a los ensayos clínicos que analizan la eficacia de diversos fármacos antihipertensivos posibilita excluir a los pacientes con hipertensión por guardapolvo blanco y así aumentar el poder de las conclusiones. En la práctica clínica, el empleo del autorregistro domiciliario de la PA también sirve para identificar esta población y prevenir la prescripción de tratamientos innecesarios, costosos y, en ocasiones, peligrosos.

Los resultados del estudio demostraron que en los pacientes con hipertensión no controlada que recibían monoterapia con diltiazem, el tratamiento adicional con diuréticos tiazídicos, antagonistas cálcicos dihidropiridínicos, o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueantes de la enzima convertidora de angiotensina incrementaba en forma significativa el efecto antihipertensivo. El autorregistro domiciliario de la PA sirvió para evaluar la eficacia del tratamiento combinado e identificar la población con hipertensión por guardapolvo blanco que, en general, no se beneficia con la intensificación del tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat052/07430001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat052/07430001.htm)

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



## 15 - La Anemia Predice Eventos Cardiovasculares Adversos en Hombres con Síndrome Coronario Agudo

Cavasoglu E, Chopra V, Marmur J y colaboradores

**American Journal of Cardiology** 98(5):580-584, Sep 2006

La anemia es un factor de riesgo independiente para la aparición de resultados cardiovasculares adversos en una variedad de poblaciones. En el caso de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) demostró ser un fuerte predictor independiente de resultados a 30 días. No obstante, existen datos escasos y discutibles respecto del valor predictivo independiente a largo plazo.

Los autores realizaron un estudio para examinar el efecto de la anemia sobre los eventos cardiovasculares a 2 años en pacientes con SCA con otras comorbilidades que afectan el pronóstico a largo plazo.

El estudio fue realizado en el Centro Médico de Veteranos del Bronx, en Nueva York, entre enero de 1999 y octubre de 2002. Fueron incluidos 193 hombres sometidos a angiografía coronaria diagnóstica para la evaluación de SCA. Se excluyeron los individuos con hemorragia gastrointestinal activa. De acuerdo con el tipo de SCA, se conformaron tres grupos: el primero, de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST de 2 mm o más en 2 o más derivaciones electrocardiográficas consecutivas. Todos presentaban IAM confirmado por elevación enzimática. El segundo grupo comprendió sujetos con IAM, dolor torácico y elevación enzimática, sin elevación del segmento ST en el electrocardiograma de ingreso. Por último, el tercer grupo con angor inestable fue definido de acuerdo con la clasificación de la *American College of Cardiology/American Heart Association*. Todos los pacientes presentaban valores de hemoglobina obtenidos dentro de las 4 semanas de la angiografía. Luego, fueron seguidos en forma prospectiva durante los 24 meses siguientes para observar la presencia de IAM o muerte.

La anemia se estableció de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, es decir, con valores de hemoglobina < 13 g/dl en hombres. A su vez, la diabetes fue definida como diabetes mellitus clínicamente conocida y tratada. Fueron clasificados como hipertensos los pacientes con presión arterial > 140/90 mm Hg en 2 ocasiones o más o con tratamiento antihipertensivo previo. La hiperlipidemia se diagnosticó en sujetos tratados con hipolipemiantes o con antecedentes de niveles de colesterol total > 240 mg/dl. El tabaquismo fue definido por el consumo de cigarrillos, cigarros o pipa en cualquier cantidad. La obesidad se estableció con un índice de masa corporal a partir de 30 kg/m<sup>2</sup>. La insuficiencia cardíaca congestiva de ingreso se definió por la presencia de signos clínicos o radiográficos de congestión venosa pulmonar dentro de las 24 horas previas a la angiografía. El IAM fue diagnosticado por el antecedente de malestar precordial y nivel de troponina I > 1 ng/ml y, durante el seguimiento, como el evento aparecido con antecedente de dolor precordial con elevación asociada de troponina I > 1 ng/ml o troponina T > 0.1 ng/ml.

Todos los pacientes y sus angiografías fueron ordenados de acuerdo con el número de arterias coronarias estrechas, considerando la arteria coronaria izquierda, la descendente anterior, la circunfleja izquierda y las arterias coronarias derechas. Se estimó que las arterias coronarias estaban reducidas con lesión obstructiva del 50% o más del diámetro arterial o de una de sus ramas principales (2.5 mm o más).

La función sistólica del ventrículo izquierdo se evaluó mediante ventriculografía con contraste y fue clasificada como normal (fracción de eyección de 55% o mayor) y con disminución leve (entre 45% y 54%), moderada (entre 31% y 44%) o grave (fracción de eyección de hasta 30%). Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con el nivel inicial de hemoglobina (< 13 g/dl frente a 13 g/dl o más).

En total fueron incluidos en el estudio 193 hombres, con valores de hemoglobina disponibles en 191. Luego de 24 meses, 49 pacientes (26%) manifestaron por lo menos un componente del criterio de valoración compuesto de mortalidad o IAM (26 muertes y 37 IAM fatales o no fatales). Luego del ajuste según variables clínicas, de laboratorio y angiográficas, la hemoglobina analizada < 13 g/dl frente a 13 g/dl o más resultó un fuerte predictor independiente del criterio de valoración compuesto con un índice de riesgo (HR) de 1.86 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 1.02-3.40; p = 0.0429). La hemoglobina también resultó un fuerte predictor independiente del criterio de valoración de mortalidad o IAM cuando se analizó como variable continua, con HR de 0.74 (IC: 0.55-0.99; p = 0.0411). Por último, este parámetro también se analizó como variable categórica diferente, con umbrales de 10.5 g/dl y 12.5 g/dl. De esta forma, el HR del grupo con el nivel más bajo de hemoglobina pudo compararse con los pacientes con el nivel más elevado; como resultado se observó una tendencia fuerte hacia la asociación independiente entre los niveles de hemoglobina (analizados como < 10.5 g/dl frente a > 12.5 g/dl) y la presencia de eventos cardiovasculares adversos (HR: 2.37; IC: 0.94-5.99; p = 0.0681). Cuando se empleó el valor de hemoglobina de 13 g/dl como punto de corte preespecificado para la definición de anemia se observó una disminución significativa de la supervivencia libre de eventos con valores < 13 g/dl. Asimismo, cuando se emplearon valores de hemoglobina de 10.5 g/dl y de 12.5 g/dl como puntos de corte preespecificados, se verificó un incremento significativo gradual de la mortalidad o el IAM con valores de hemoglobina progresivamente más bajos.

El presente estudio realizado en una amplia cohorte de pacientes con SCA mostró una asociación independiente fuerte y estadísticamente significativa entre concentraciones bajas de hemoglobina y eventos cardiovasculares adversos de mortalidad e IAM a los 24 meses. Si bien existen datos convincentes que relacionan la anemia con eventos clínicos a corto plazo de SCA, los datos respecto de los eventos a largo plazo son discutibles.

La anemia de base también demostró tener valor pronóstico a largo plazo en pacientes sin SCA. Por ejemplo, se observó que este parámetro constituye un predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares en una media de 3.3 años en una cohorte de mujeres con sospecha de anemia en ausencia de IAM o insuficiencia cardíaca. Asimismo, en el *Atherosclerosis Risk in Communities* se verificó que la anemia basal es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares durante un seguimiento promedio de 6.1 años.

Según los autores, los resultados del presente estudio extienden las observaciones sobre el poder predictivo a largo plazo de la hemoglobina en pacientes sin SCA a aquellos con este trastorno y sobre el valor predictivo a corto plazo de la anemia en pacientes con SCA a su valor predictivo a largo plazo. Además, éste parece ser el primer trabajo en relacionar la anemia con la evolución más allá de 1 año en pacientes con SCA. No obstante, la investigación cuenta con algunas limitaciones. Algunos estudios de anemia han descrito la relación entre valores bajos y altos de hematocrito e incremento del riesgo de eventos cardiovasculares.

Debido a la muestra relativamente reducida, el punto de corte empleado para definir anemia (< 13 g/dl en hombres) y el número limitado de pacientes con niveles altos de hemoglobina no pudo ser demostrado en el presente estudio. Además, el tamaño del trabajo impidió realizar subanálisis de la población con SCA. Se ha demostrado que los umbrales por debajo de los cuales los pacientes se encuentran con mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos difieren en caso de infarto con elevación del ST o sin ésta.

En conclusión, el hallazgo principal del presente estudio señaló que los valores iniciales bajos de hemoglobina (anemia) se asocian con consecuencias adversas (como muerte o IAM a los 2 años) a largo plazo en pacientes con SCA.