



Volumen 3, Número 4, Junio, 2004

## Informes SIIC

### ● IMPORTANCIA DE LA GRASA ABDOMINAL COMO FACTOR PREDICTOR DE DISFUNCION HEPATICA

#### *Estudio poblacional*

Nueva York, EE.UU. :

La adiposidad central en forma independiente del índice de masa corporal permitiría predecir niveles elevados de enzimas hepáticas y consecuentemente daño hepático.

Fuente científica:

[**Hepatology** 39(3):754-763, Mar 2004] – aSNC

Autores

Stranges S, Dorn JM, Muti P y colaboradores

La obesidad representa un importante factor predictor de diversas enfermedades, entre ellas afecciones hepáticas. Estudios epidemiológicos recientes indicaron que la distribución abdominal de la grasa independientemente del contenido total de grasa corporal determinada por el índice de masa corporal (BMI) constituiría un factor de riesgo independiente de diversas condiciones clínicas como enfermedades metabólicas y cardiovasculares, así como de hígado graso; frecuentemente asociada con el consumo de alcohol y la obesidad. Investigadores del Departamento de Medicina Social y Preventiva, Universidad del Estado de Nueva York, EE.UU., se propusieron investigar la relación existente entre la adiposidad central determinada por la altura abdominal, el peso corporal determinado por el BMI y la funcionalidad hepática determinada por los marcadores bioquímicos enzimáticos. Se realizó un estudio poblacional que incluyó una muestra aleatoria de 2 704 individuos residentes de los condados de Erie y Niagara en Nueva York, de entre 35 y 80 años y sin enfermedad hepática. Todos los participantes fueron interrogados y sometidos a un examen físico. Se caracterizaron de acuerdo a su condición de salud y estilo de vida incluyendo el hábito de fumar y el consumo de alcohol. Se analizó la historia clínica de los mismos para determinar la prevalencia de condiciones clínicas como hepatitis aguda o crónica u otras enfermedades hepáticas. Se determinaron medidas antropométricas como la altura abdominal, circunferencia de cintura y cadera, altura y peso. Además se midieron en muestras de suero los niveles de enzimas hepáticas como la alanina-amino transferasa (ALAT), aspartato-amino transferasa (ASAT) y gamma-glutamyl transferasa (GGT). Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple considerando como variables dependientes las enzimas hepáticas y como variables independientes la grasa abdominal y el BMI; incluyendo además como covariables la edad, raza, nivel de educación, hábito de fumar y consumo de alcohol. El BMI y la circunferencia de la cintura fueron los marcadores de mayor correlación con la altura abdominal tanto en mujeres pre y posmenopáusicas; mientras que en los hombres, la circunferencia de la cintura fue el principal indicador del nivel de grasa abdominal. La altura abdominal se correlacionó en forma más consistente que el BMI con los niveles de enzimas hepáticas ALAT y GGT independientemente del género. Más aún, la altura abdominal resultó el predictor más potente del aumento de los niveles de transaminasas hepáticas en ambos sexos. Los hallazgos de este estudio podrían sugerir un papel importante de la adiposidad central, incluso independiente de la grasa total en la predicción de alteraciones en los niveles de enzimas hepáticas, reflejando muy probablemente alguna patología de este órgano. Los autores resaltan la necesidad de estudios longitudinales para confirmar este hecho y demostrar la relación temporal de esta asociación.

## DISMINUCION DEL RIESGO CARDIOVASCUALR CON EL USO DE ESTATINAS

*Estudio de revisión que analiza las propiedades de las estatinas, para la reducción de la oxidación*

Chicago, EE.UU :

La eficacia de las estatinas se basa en la reducción de los niveles de LDL colesterol y la disminución de la agresión oxidativa; ambos efectos contribuyen a los beneficios clínicos que se obtienen de la reducción del riesgo cardiovascular.

Fuente científica:

[**Atherosclerosis** 173(1):1-12, Mar 2004] – aSNC

Autores

Rosenson R

La propiedad de las estatinas de reducir la agresión oxidativa, es un factor de importancia que contribuye a los beneficios clínicos que aparecen con el tratamiento con estatinas. Investigadores del Preventive Cardiology Center, Northwestern University, The Feinberg School of Medicine, desarrollaron el presente estudio de revisión para la determinación del efecto del LDL colesterol (lipoproteína de baja densidad) y de la agresión por oxidación, en el proceso de aterogénesis; otro objetivo adicional fue la evaluación de la importancia clínica de las estatinas, en estas propiedades. El colesterol LDL es un factor de riesgo conocido de enfermedad coronaria y ha estado asociado a numerosos procesos de trombosis, que incluyen el desarrollo de disfunción endotelial, inflamación y secuelas, luego de la rotura de placas de ateroma. La relación entre LDL colesterol y aparición de enfermedad cardíaca coronaria es bien conocida y estudiada en guías y recomendaciones, con la finalidad de lograr valores determinados que permitan la disminución del riesgo coronario. En presencia de agresión oxidativa, las partículas de LDL pueden oxidarse a formas de lipoproteínas con propiedades especialmente aterogénicas; por otro lado, estas formas de LDL tienen propiedades inflamatorias que generan disfunción endotelial y acumulación en el interior de la pared arterial. Existen numerosos factores, entre ellos el tamaño y composición, que afectan la susceptibilidad del LDL colesterol a la oxidación. Los individuos con diabetes tipo 2 o síndrome metabólico, tienen niveles de agresión por oxidación más elevados y por ende están en riesgo aumentado, para la aparición de eventos cardiovasculares. La reducción de la agresión oxidativa constituye un enfoque para la prevención de la enfermedad coronaria; por este motivo se han utilizado vitaminas con propiedades antioxidantes, con resultados alentadores en diferentes modelos experimentales de aterosclerosis. A pesar de estos datos, los diferentes estudios clínicos investigados por los autores, no mostraron beneficios relacionados con el efecto antioxidante, en la salud cardiovascular. Las estatinas representaron la primera línea de tratamiento para la reducción de los niveles de colesterol LDL y colesterol total y, ha sido confirmado el efecto beneficioso para la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular. En relación con estos datos, se sugiere que estos compuestos además de la capacidad para reducir los niveles de lípidos, pueden asimismo disminuir la producción de oxidación reactiva e incrementar la resistencia del LDL a la oxidación. Los autores concluyeron que la posibilidad de las estatinas de limitar la oxidación de LDL, contribuye a la efectividad que presentan, en la prevención de la enfermedad aterosclerótica.

## EL SOBREPESO SE ASOCIA CON NIVELES ELEVADOS DE COLESTEROL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS

### *Resultados de un estudio epidemiológico transversal italiano*

Milán, Italia :

Los resultados de un estudio transversal realizado sobre datos de 23 018 mujeres confirma el papel del sobrepeso como un determinante del colesterol total en mujeres posmenopáusicas.

Fuente científica:

[**Climacteric** 7(1):86-91, Mar 2004] – aSNC

Autores

Progetto Menopausa Italia Study Group

Los niveles de colesterol se encuentran entre los determinantes más importantes de enfermedad cardiovascular (ECV). Aunque la mayoría de los datos sobre este vínculo se refiere a los varones, un análisis efectuado por el National Heart, Lung and Blood Institute halló un riesgo relativo incrementado de enfermedad coronaria entre mujeres menores de 65 años, de 2.4 para aquellas con un valor de colesterol total (CT) > 240 mg/dl, en comparación con la que presentan niveles menores a esta cifra. Cerca de la menopausia, los niveles de CT aumentan, así como la razón entre CT/colesterol HDL, por lo que este período es importante para la realización de medidas preventivas. Con esta perspectiva, es útil la comprensión de los factores asociados con los lípidos en la sangre y las lipoproteínas en aquellas mujeres que se encuentran cerca del climaterio. De esta manera, los autores analizaron la información obtenida en el marco de un gran estudio epidemiológico realizado en mujeres que asisten a clínicas de menopausia en Italia. Desde 1997, se comenzó un estudio transversal entre las mujeres asistentes a clínicas de menopausia italianas para recibir asesoramiento acerca del tratamiento o de los síntomas. En 1997, el estudio comenzó en 25 centros, número que se incrementó hasta 268 para marzo de 1999, distribuidos en el norte, el centro y el sur de Italia. Hasta marzo de 2000, se observó un total de 42 464 mujeres (con una edad media de 53 años) en estos centros. No se consideraron criterios de exclusión. Todas se sometieron a exámenes ginecológicos rutinarios y contestaron un cuestionario acerca de su historia médica, sus hábitos y sus características generales. En total, se determinó el nivel de CT en 23 018 mujeres, los que fueron considerados para el análisis. Los autores hallaron que el nivel medio de CT se incrementó con la edad y con el índice de masa corporal (IMC), desde 216 mg/dl en mujeres menores a 50 años hasta 234 mg/dl en aquellas mayores a 57 años. De igual forma, el valor de CT para aquellas con un IMC < 24 fue de 224 mg/dl, y de 228 con un valor de IMC > 26. Tomando en consideración el estatus menopáusico, el valor medio bruto de CT fue de 216 mg/dl en mujeres premenopáusicas, 227 mg/dl en mujeres con menopausia quirúrgica y 229 mg/dl en mujeres con menopausia de causa natural. Estas diferencias persistieron cuando se tomaron en cuenta el efecto de la edad y de otras covariables posibles. No se hallaron relaciones entre los niveles de CT y la educación, tabaquismo, alcoholismo, paridad y tratamiento de reemplazo hormonal. Los resultados de este estudio en mujeres premenopáusicas italianas indican que el nivel medio de CT fue mayor en personas con mayor edad y posmenopáusicas, y en aquellas con sobrepeso. Surgieron hallazgos similares cuando se analizaron los datos por categorías, con valores de CT > 250 mg/dl y en particular, con los valores superiores a 290 mg/dl, siendo mujeres de más edad, posmenopáusicas y con sobrepeso. Los autores consideran que se deben tener en cuenta ciertas limitaciones potenciales al interpretar estos resultados, ya que el protocolo de estudio no consideró obligatoria la determinación de CT en el momento de inclusión, por lo que solamente se pudo incluir en forma aproximada a la mitad de las participantes, lo que puede crear sesgos en la información. Sin embargo, no se hallaron diferencias entre aquellas mujeres con datos sobre los niveles de CT o sin ellos en relación con la edad, educación, IMC y tabaquismo. Otra limitación puede ser la ausencia de un laboratorio central. Tampoco se halló disponible la información acerca del uso de drogas hipolipemiantes. Los autores concluyen que este análisis, basado en un conjunto importante en cantidad de datos, confirma el papel del sobrepeso como un determinante del colesterol total en mujeres posmenopáusicas, e indica el papel de la menopausia como un determinante del nivel de CT en mujeres entre 50 y 60 años.

## **COMPARAN EL EFECTO DE DOS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTE EN LA PROGRESION DE LA ATEROESCLEROSIS CORONARIA**

*Analizan comparativamente una terapia intensiva y una moderada*

Cleveland, EE.UU. :

El tratamiento hipolipemiante intensivo con atorvastatin redujo significativamente la progresión de la aterosclerosis coronaria en comparación con la terapia moderada con pravastatin que permitió su evolución.KJ4024

Fuente científica:

[**JAMA** 291(9):1071-1080, Mar 2004] – aSNC

Autores

Nissen SE, Murat Tuzcu E, Schoenhagen P y colaboradores

Varios estudios clínicos demostraron que las drogas estatinas son capaces de reducir las lipoproteínas aterogénicas y la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Sin embargo la terapéutica óptima en pacientes con enfermedad coronaria arterial (ECA) aún no se ha establecido con exactitud. Si bien la eficacia de las distintas estatinas varía significativamente, se desconoce el impacto de estas diferencias en la evolución clínica de los pacientes. En este contexto, investigadores del Departamento de Medicina Cardiovascular y Diagnóstico Radiológico, Fundación Clínica de Cleveland, EE.UU, compararon el efecto de dos regímenes con drogas estatinas, diseñados para producir reducciones moderadas o intensas de los niveles de colesterol-LDL (col-LDL). Este estudio designado como Ensayo de Reversión de la Aterosclerosis con Terapias Hipolipemiantes Agresivas (REVERSAL) evaluó la tasa de progresión de enfermedad en pacientes tratados con dos estatinas diferentes durante un período de 18 meses. El diseño de estudio fue de tipo multicéntrico, aleatorio, controlado y a doble ciego. Para medir la progresión de la aterosclerosis se utilizó la técnica de ecografía intravascular que provee imágenes detalladas de las paredes vasculares. Entre junio de 1999 y septiembre de 2001, 654 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir un regimen hipolipemiante moderado que consistía en 40 mg de pravastatin o un regimen más intensivo consistente en la administración de 80 mg de atorvastatin. Ambas terapias fueron administradas a los pacientes durante 18 meses. Del total de pacientes incluidos en el estudio, 502 tuvieron exámenes ecográficos al inicio y a los 18 meses. Como principal parámetro de eficacia del tratamiento se evaluaron cambios porcentuales en el volumen de ateroma. El nivel medio de col-LDL en todos los pacientes al inicio del estudio fue de 150.2 mg/dl. Luego del tratamiento, el mismo se redujo a 110 mg/dl en el grupo que recibió pravastatin y a 79 mg/dl en el que recibió atorvastatin. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento fue significativa. Por otro lado, el nivel de proteína C reactiva disminuyó significativamente más (36.4%) con atorvastatin en comparación con 5.2% con pravastatin. El tratamiento intensivo con atorvastatin produjo una tasa de progresión significativamente menor comparado con la terapia hipolipemiante moderada. Los resultados fueron similares teniendo en cuenta distintos parámetros evaluados. Más aún, ninguno de los pacientes que recibió atorvastatin progresó clínicamente comparado con un 2.7% de progresión en el grupo de individuos que recibió pravastatin. Este estudio fue el primero en comparar dos regímenes terapéuticos hipolipemiantes diferentes, y demuestra que una terapia de efecto más intensivo con atorvastatin sería significativamente superior para reducir la progresión de la aterosclerosis coronaria comparado con una terapia hipolipemiante más moderada. Estas diferencias podrían estar relacionadas principalmente con la mayor reducción de lipoproteínas aterogénicas y proteína C reactiva en los pacientes inducida por el atorvastatin.

## LA HIPERCOLESTEROLEMIA SE ASOCIA CON MAYOR SOBREVIDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA

### *Estudio de evaluación prospectiva*

Londres, Reino Unido :

Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que presentan bajos niveles de colesterol total sérico tendrían un peor pronóstico clínico comparados con aquellos que presentan colesterol elevado.

Fuente científica:

[**Journal of the American College of Cardiology** 42(11):1933-1940, Dic 2003] – aSNC

Autores

Rauchlaus M, Clark AL, Doehner W y colaboradores

La enfermedad cardíaca coronaria representa un grave problema de salud a nivel mundial siendo el colesterol uno de los principales factores de riesgo para la misma. Por su parte, esta enfermedad se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca crónica (ICC), sin embargo, hasta el presente no se ha evaluado la relación directa entre las lipoproteínas plasmáticas y la ICC. En este contexto, investigadores del Departamento de Cardiología Clínica, Instituto Nacional de Corazón y Pulmón, Escuela de Medicina Colegio Imperial, Londres, Reino Unido, se propusieron examinar la relación entre el colesterol y la sobrevida en pacientes con ICC. Se incluyeron 2 grupos de estudio, un primer grupo de 114 pacientes con ICC reclutados a partir de un estudio metabólico que fueron evaluados prospectivamente por un período mínimo de 12 meses (estudio de derivación). Los resultados de este grupo se compararon con los de un segundo grupo de 303 individuos con ICC obtenidos en forma aleatoria (grupo de validación). En todos los pacientes se determinaron al inicio del estudio los niveles de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. También se calculó el valor de colesterol LDL. Se evaluó la relación entre los niveles de las lipoproteínas séricas y la sobrevida de los pacientes. En el estudio de derivación, la sobrevida a los 12 y 36 meses fue de 78% y 56% respectivamente. Niveles elevados de colesterol sérico resultaron un factor predictor de sobrevida independientemente de la etiología de la ICC, la edad, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la capacidad de ejercicio. Se pudo demostrar que un nivel de colesterol total  $\leq$  a 5.0 mmol/l (200.8 mg/dl) sería el mejor punto de corte que permitiría predecir el riesgo de mortalidad a los 12 meses con una sensibilidad y especificidad de 80% y 62.9% respectivamente. En el grupo de validación, la sobrevida fue de 88% al año y de 68% a los 3 años. La posibilidad de sobrevivir se incrementó 25% por cada mmol/l de incremento en el nivel de colesterol total. Las tasas de sobrevida en los grupos de pacientes con niveles séricos de colesterol total por encima y por debajo del punto de corte de 5.0 mmol/l fueron de 92% versus 75% al año y de 72% versus 50% a los 3 años. Los autores demuestran una asociación entre mayores niveles de colesterol e incremento en la sobrevida de pacientes con ICC independiente de otros factores de riesgo. Este hallazgo tendría implicancias en el tratamiento de los pacientes con esta afección, fundamentalmente desde el punto de vista del uso de estatinas como drogas hipocolesterolemiantes en pacientes con enfermedades cardíacas, ya que la reducción del colesterol podría tener un efecto deletéreo en los mismos como demuestran los autores en este trabajo. Sin embargo, serían necesarios estudios de evaluación de pacientes con ICC que reciben esta terapia para evaluar estas hipótesis.

---

## **● ALTOS NIVELES DE HOMOCISTEINA PLASMATICOS PREDICEN EVENTOS CORONARIOS EN PACIENTES DIABETICOS**

### *Evaluación prospectiva de pacientes con diabetes mellitus tipo 2*

Turku, Finlandia :

El nivel plasmático de homocisteína sería un factor predictor independiente del riesgo de eventos cardíacos coronarios en pacientes con diabetes tipo 2.Kj4014

Fuente científica:

[**Annals of Internal Medicine** 140(2):94-100, Ene 2004] – aSNC

Autores

Soinio M, Marmiemi J, Laakso M y colaboradores

Niveles moderadamente elevados de homocisteína plasmática se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en individuos no diabéticos independientemente de otros factores de riesgo convencionales. A su vez, en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 que tienen un aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC), los niveles de homocisteína plasmática también parecerían predecir la ocurrencia de eventos cardiovasculares. Sin embargo, existen pocos estudios prospectivos en pacientes diabéticos con bajo número de participantes y sólo han detectado asociación entre la concentración de homocisteína y la mortalidad por cualquier causa. En este contexto, un grupo de investigadores de la Universidad de Turku, Finlandia se propusieron evaluar en un estudio de seguimiento prospectivo a largo plazo si niveles moderadamente elevados de homocisteína pueden predecir el desarrollo de ECC en pacientes con DM tipo 2. La población de estudio incluyó a 462 hombres y 368 mujeres con diabetes tipo 2, de entre 45 y 64 años al inicio del mismo que fueron seguidos prospectivamente durante un período de 7 años. Se evaluó la tasa de mortalidad por ECC y la incidencia de infarto de miocardio no fatal durante el seguimiento. Se determinaron también los niveles basales de homocisteína plasmática. El seguimiento de los pacientes se realizó a través de cuestionarios enviados a los mismos para evaluar hospitalizaciones por dolor torácico agudo o por otras causas de origen cardiovascular; o muerte por algún evento de este tipo. Los pacientes con niveles plasmáticos basales de homocisteína  $\geq$  a 15  $\mu\text{mol/l}$  presentaban significativamente mayor riesgo de muerte por ECC que aquellos con niveles de homocisteína menores a este valor (26.1% versus 13.5% respectivamente). Los riesgos de desarrollar cualquier evento cardíaco coronario fueron respectivamente de 36.2% y 22.6%. Mediante análisis de regresión logística multivariados, un nivel elevado de homocisteína plasmático se asoció significativamente con mayor riesgo de mortalidad por ECC y de eventos cardíacos coronarios luego de corregir por otras variables de confusión incluyendo el clearance de creatinina. En los pacientes sin infarto de miocardio al ingreso en el estudio, la hiperhomocisteinemia moderada también se asoció con mayor desarrollo de eventos cardiovasculares o mortalidad por dicha causa. Este estudio demuestra que un nivel elevado de homocisteína plasmático sería un factor predictor independiente de riesgo de ECC en pacientes con DM tipo 2. Los autores consideran que se debería evaluar si el suplemento con folato para disminuir los niveles de homocisteína podrían ser útiles para reducir los eventos cardiovasculares en estos pacientes.