

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 S.I.C. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de una columna.

15 - Eficacia de un Tratamiento Hipocolesterolemiante Combinado

Davidson MH, Ballantyne CM, Kerzner B y colaboradores

International Journal of Clinical Practice 58(8):746-755, Ago 2004

El tratamiento combinado con estatinas más ezetimibe ofrece una nueva estrategia sinérgica para la hipercolesterolemia. Así lo describen investigadores del *Radiant Research, Baylor College of Medicine, Chicago, EE.UU.*, luego de realizar un análisis aleatorio, controlado con placebo y ciego en 2 382 pacientes con hipercolesterolemia primaria. Las posibles ventajas de la terapia combinada surgieron debido al fracaso en lograr reducir los niveles de colesterol asociado a LDL (LDLc) a valores deseables en pacientes tratados sólo con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas).

Sin embargo, ciertos estudios previos habían demostrado que la niacina y los fibratos en combinación con las estatinas no eran tolerados por los pacientes.

El ezetimibe es un inhibidor de la absorción intestinal de colesterol que tiene el potencial para reducir la absorción del colesterol de la dieta y biliar. Este compuesto administrado como monoterapia demostró ser capaz de reducir el nivel del LDLc en una media de 17.4%. Las estatinas, a su vez, inhiben la producción de colesterol por parte del hígado. La administración conjunta de ambas drogas con distintos blancos podría representar una estrategia terapéutica de alta eficacia.

Se realizaron 4 estudios multicéntricos aleatorios, a doble ciego, controlados para evaluar la eficacia y seguridad del ezetimibe administrado en conjunto con lovastatina, pravastatina, simvastatina y atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria. Los participantes debían tener un nivel de LDLc de 3.8-6.5 mmol/l, una concentración de TG menor o igual que 4.0 mmol/l y un estado endocrino, hepatobiliar y cardíaco estable. Cada estudio involucró 3 fases, un período inicial de 2 a 12 semanas en el cual se discontinuaron los tratamientos previos, un período de 4 semanas de clasificación de los pacientes en 4 grupos de tratamiento: placebo, ezetimibe 10 mg, estatinas y ezetimibe más estatinas, que fueron administrados durante 12 semanas. Se analizó la eficacia en términos de la reducción de los niveles de LDLc y la seguridad y tolerancia de cada régimen.

La administración combinada de ezetimibe más estatinas fue significativamente más efectiva para reducir los niveles plasmáticos de LDLc comparada con las estatinas administradas como monoterapia. No se registraron diferencias con respecto a las distintas estatinas evaluadas. Sin embargo, sí se observaron diferencias en relación con la dosis de estatina utilizada. El tratamiento combinado también mejoró variables secundarias como el colesterol total, los triglicéridos, el HDLc y las relaciones LDLc/ HDLc y colesterol total/ HDLc en comparación con la terapia con estatinas.

En cuanto a la seguridad, la combinación ezetimibe más estatinas fue bien tolerada, demostrando un perfil de seguridad similar al de las estatinas solas. Se informaron eventos adversos en 17% de los pacientes tratados con estatinas comparado con 20% de los que recibieron la terapia combinada. La mayoría de ellos fueron leves o moderados.

En conclusión, la terapia combinada de estatinas más ezetimibe ofrece una estrategia ventajosa para el tratamiento de la hipercolesterolemia, permitiendo incrementar el número de pacientes que alcanzan los niveles recomendados de lípidos plasmáticos. Presenta además la ventaja de ser seguro y bien tolerado por los pacientes.

16 - El Carvedilol Disminuye la Mortalidad por Insuficiencia Cardíaca

Franciosa J, Massie B, Lukas AM y colaboradores

American Heart Journal 148(4):718-726, Oct 2004

Los betabloqueantes reducen los índices de morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardíaca (IC), como lo demuestran los estudios clínicos. Los resultados beneficiosos observados en dichos estudios no siempre se traducen en el beneficio de la población general. Por ello son necesarios otros métodos, como los registros, para recolectar datos que complementen estos estudios.

Debido a las antiguas recomendaciones de evitar el empleo de betabloqueantes en la IC y a la percepción de que estas drogas pueden ser difíciles de usar en estos pacientes, no es sorprendente que la aplicación de este nuevo tratamiento esté retrasada en la práctica diaria. Este es el motivo por el cual los autores elaboraron un registro, denominado COHERE, para caracterizar a los pacientes con IC que se inician en el tratamiento con el betabloqueante carvedilol y observar los resultados. Los médicos intervinientes fueron profesionales de atención primaria y cardiólogos que se basaron en la práctica convencional, sin seguir ningún tipo de protocolo. La titulación del carvedilol fue en general fácil y exitosa, con mínima necesidad de discontinuar el tratamiento o de ajustar otras medicaciones para IC. Los cardiólogos usaron mayores dosis de carvedilol, pero incluso estas dosis fueron menores que las usadas en estudios clínicos. Esto probablemente se deba a que el protocolo de los ensayos clínicos requería un esquema de titulación más rígido y un monitoreo más cercano de dicho proceso. La supervivencia de los pacientes, la reducción en las hospitalizaciones, la mejoría de los síntomas y de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo observados en el COHERE, fueron similares a los ensayos clínicos. Los médicos no tuvieron dificultades para implementar la terapia con carvedilol. Las tasas de mortalidad fueron similares en pacientes de atención primaria y de consulta en cardiología y estaban dentro de lo esperado en una población con IC tratada con betabloqueantes. El COHERE demuestra el valor potencial de un registro para complementar la experiencia de los estudios clínicos. Los autores señalan que su experiencia resultó similar a la de los ensayos clínicos con betabloqueantes: en una revisión reciente se reportó una incidencia de 8% de mortalidad y de 11% de hospitalización por IC durante un seguimiento de 11 meses con betabloqueantes.

Los autores concluyen que los hallazgos del COHERE sugieren que el tratamiento de la IC con carvedilol se asocia con mejoría de los síntomas y de la función ventricular izquierda, con una disminución en las internaciones y con un bajo índice de mortalidad, y agregan que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en el tratamiento de la IC con carvedilol pueden ser trasladados al ámbito de la atención primaria.

17 - El Descenso de Peso Mejora la Clase Funcional en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Mariotti R, Castrogiovanni F, Becherini F y colaboradores

European Heart Journal Supplements 6(Supl. F):87-90

Datos recientes del estudio Framingham muestran un riesgo incrementado de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en sujetos con elevado índice de masa corporal (IMC).

Algunos autores destacan el papel de la obesidad como un factor de riesgo independiente, mientras que otros la señalan como un factor pronóstico positivo. Por ello, surgen dudas sobre la indicación de la disminución de peso en pacientes obesos con ICC óptimamente tratada.

La obesidad promueve, de forma directa e indirecta, la diabetes mellitus, la hipertensión y la dislipemia. Estos últimos son los principales factores de riesgo para enfermedad coronaria y para ICC. Por lo tanto, la obesidad debe tratarse como otros factores de riesgo, en pacientes con ICC o sin ella. Sin embargo, la correlación entre la obesidad y el pronóstico de los pacientes con ICC no está probada. Tres estudios mostraron que un elevado IMC no aumentaba la mortalidad por ICC e incluso se asociaba con mejor pronóstico. Por ello, los autores realizaron una investigación para evaluar el impacto de la pérdida de peso en pacientes obesos con ICC.

Una población de 560 pacientes con insuficiencia cardíaca se subdividió según el IMC: 8.2% tenían un IMC < 20.7; 63.9%, IMC entre 20.7 y 27.7, peso normal; 19.6%, IMC entre 27.8 y 31, sobrepeso y 8.3%, IMC > 31, obesidad.

De los 46 pacientes con sobrepeso y obesidad, 28 aceptaron realizar un plan alimentario bajo en calorías por al menos 4 meses. Los pacientes pertenecían a la clase funcional 2-3.

Como resultado, la pérdida de peso promedio fue de 4 kg en 81.4% de los pacientes, en comparación con un incremento medio de 3 kg en la población general estudiada. En todos los pacientes que realizaron el programa alimentario, los autores hallaron una mejoría significativa en la clase funcional, mejor control de la presión arterial y un descenso estadísticamente significativo de los niveles de colesterol total y triglicéridos.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad e ICC confiere beneficios clínicos. La integración de una terapéutica efectiva para la ICC con un programa alimentario constituye una aproximación de bajo costo y útil en el tratamiento de la enfermedad. Además, la restricción dietaria para la obesidad puede contribuir a controlar la ingesta de sodio, con un efecto favorable en el control de la hipertensión. La pérdida de peso en los pacientes jóvenes hipertensos y obesos tiene efectos positivos sobre el tamaño del ventrículo izquierdo.

En el presente estudio, el control glucémico no alcanzó significación estadística. Los autores plantean que ello podría atribuirse a la limitada pérdida de peso, insuficiente para disminuir en forma significativa la insulinoresistencia de los pacientes obesos. Los autores concluyen que la implementación de un programa alimentario para perder peso podría contribuir favorablemente en el tratamiento de la ICC en pacientes con sobrepeso u obesidad.

18 - El Losartán Podría Prevenir la Muerte Súbita Cardíaca en Pacientes Diabéticos

Lindholm LH, Dahlöf B, Edelman JM y colaboradores

The Lancet 362:619-620, Ago 2003

Prevenir la muerte repentina por causas cardíacas en pacientes con enfermedades coronarias es una meta importante a lograr. Varios betabloqueantes, incluido el atenolol, han demostrado reducir la mortalidad posinfarto, así como disminuir en 50% el riesgo de muerte súbita cardíaca. En pacientes que padecen diabetes mellitus (DM), el aumento de la frecuencia cardíaca y la disminución de su variabilidad representan importantes factores de riesgo de muerte súbita cardíaca así como de mortalidad por cualquier causa. Recientemente en el ensayo clínico de Intervención del Losartán para Reducción de Punto Final de Hipertensión (estudio LIFE) se demostró que esta droga era capaz de lograr mayor reducción de la mortalidad por cualquier causa y especialmente de origen cardiovascular en pacientes diabéticos con hipertrofia ventricular izquierda en comparación con el atenolol.

Sobre estas bases, investigadores del Hospital Universitario Umea en Suecia plantearon la hipótesis de que el losartán podría tener efecto más beneficioso que el atenolol para prevenir la muerte súbita cardíaca. Para evaluar su hipótesis analizaron un grupo de 1 195 hombres y mujeres con DM que habían formado parte del estudio LIFE. En éste, pacientes diabéticos, hipertensos y con hipertrofia ventricular izquierda fueron medicados aleatoriamente con una dosis diaria de losartán o atenolol como tratamiento antihipertensivo. Los pacientes tuvieron un seguimiento de al menos 4 años (media de 4.7 años).

Se observó un número significativamente menor de muertes por causas cardiovasculares en el grupo tratado con losartán comparado con el que recibió atenolol y una tendencia similar para muertes por causas coronarias. Cuarenta y cuatro pacientes fallecieron por muerte súbita cardíaca, esta causa de muerte fue significativamente menor entre los sujetos tratados con losartán (14 pacientes) *versus* los medicados con atenolol (30 pacientes). En el grupo tratado con losartán, 5 individuos de 86 (6%) con DM y fibrilación auricular fallecieron por muerte súbita cardíaca comparado con 9 de 500 (2%) sin fibrilación auricular; mientras que en el grupo que recibió atenolol los respectivos valores fueron de 14 de 105 (13%) y 16 de 504 (3%).

Estos hallazgos fueron independientes de otros factores de riesgo de muerte súbita cardíaca.

Los resultados obtenidos permitieron a los autores confirmar su hipótesis ya que demuestran que el losartán sería una mejor terapia antihipertensiva que el atenolol para proteger a los pacientes diabéticos de muerte súbita cardíaca. Resaltan el hecho de que sus datos serían sólo de observación y que requieren posterior confirmación.

19 - La Obesidad no Parece Actuar como Factor Independiente de Riesgo en la Enfermedad Cardíaca

Wessel TR, Arant CB y colaboradores

JAMA 292(10):1179-1187, Sep 2004

El estado físico y el grado de actividad física parecen estar relacionados con la enfermedad coronaria de manera inversamente proporcional. No se demostró lo mismo para las medidas de obesidad, las cuales no parecen estar asociadas de manera independiente con este trastorno.

La obesidad es reconocida como una epidemia en los EE.UU., donde más de un tercio de la población la padece. Existen numerosos estudios que muestran la asociación de la obesidad con enfermedades coronarias. Algunos han documentado que este riesgo aumentado en obesos es debido a su asociación a los factores tradicionales de riesgo de aterosclerosis, la resistencia a la insulina, y la disfunción endotelial. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones no han medido adecuadamente la influencia independiente que tienen el estado físico y el grado de actividad física. Por lo tanto, se diseñó un estudio para evaluar la influencia independiente tanto del estado físico como de las medidas de obesidad en la prevalencia de enfermedades coronarias.

El estudio, realizado entre 1996 y 2000, incluyó 906 mujeres que, por sospecha de isquemia miocárdica, fueron sometidas a angiografía coronaria. Las medidas de obesidad que se tuvieron en cuenta fueron: el índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, la relación cintura-cadera, y la relación cintura-altura. Con el objetivo de evaluar el estado físico y el grado de actividad física, se utilizaron dos tipos de cuestionarios. Por medio de ellos se calculó el puntaje. El seguimiento de las pacientes fue anual, investigando si cada una de ellas presentó algún evento cardíaco desfavorable que causara su muerte o internación, como infarto, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.

Padecía obesidad el 41% del total de la muestra. Se encontró

un aumento de factores de riesgo cardíacos como dislipemia, hipertensión arterial, diabetes, bajos niveles de colesterol asociado a HDL, y altas concentraciones de triglicéridos. Sin embargo, al comparar las diferentes categorías de peso luego de ajustar estos factores de riesgo, no se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a la presencia o a la severidad de la enfermedad coronaria detectada en la angiografía realizada al inicio del estudio, ni en los eventos ocurridos durante el seguimiento. Con relación a la actividad física, se observó que aquellas pacientes con más bajos puntajes en los cuestionarios, presentaban mayor obstrucción coronaria al inicio, y luego, durante el seguimiento, más cantidad de eventos adversos.

Los autores concluyen que la obesidad no constituye un factor independiente que aumente el riesgo de enfermedad coronaria. Afirman que la escasa actividad física y el estado físico deficiente sí se asocian con una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares adversos y sugieren que su evaluación debería ser parte integral del estudio de riesgo coronario en la práctica médica.

20 - Relación entre la Dieta Mediterránea y la Longevidad

Trichopoulos A

Public Health Nutrition 7(7):943-947, Oct 2004

La dieta mediterránea parece asociarse con la longevidad. El saludable patrón nutricional que se consume en los países de esta región parece estar relacionado con una mayor supervivencia según la evidencia biológica existente acerca de sus componentes principales.

Los países que integran la región mediterránea varían en cultura, etnia, religión y desarrollo económico pero el patrón alimentario que prevalece en todos ellos es muy similar. Por esto, ha podido establecerse un tipo de dieta llamada mediterránea tradicional. Esta dieta se caracteriza por contar con ocho componentes característicos: alta relación entre lípidos monoinsaturados y saturados (principalmente aceite de oliva), consumo moderado de alcohol, elevada ingesta de legumbres, de cereales no refinados (incluido el pan), de frutas y de verduras, bajo consumo de carne y sus derivados, y moderado de leche y productos lácteos. Varios estudios han propuesto que una gran proporción de estos elementos en la dieta produce un efecto saludable. Las evidencias para sus hipótesis fueron epidemiológicas y biológicas. Cuatro estudios recientes han aportado evidencia directa acerca de las propiedades beneficiosas de la dieta mediterránea en la salud. Estas investigaciones se realizaron en Grecia, Dinamarca, Australia y España, todas con resultados similares.

Los cuatro estudios mencionados concluyeron que una dieta que adhiere a los principios de la dieta mediterránea está asociada con una mayor supervivencia. En Grecia y España es particularmente elevado el consumo de aceite de oliva. Entre los vegetales consumidos en Grecia se hallan los verdes silvestres que incluyen gran cantidad de flavonoides. Estos flavonoides son considerados unos de los antioxidantes más importantes de la dieta humana.

Existen bases biológicas sólidas que apoyan la teoría de los beneficios de la dieta mediterránea. Se ha establecido que la ingesta moderada de bebidas alcohólicas protege contra las enfermedades cardiovasculares. El consumo de vino durante las comidas es característico de la dieta mediterránea. También se ha demostrado el incremento del colesterol asociado con HDL producido por las grasas monoinsaturadas, particularmente del aceite de oliva, y los efectos protectores contra el cáncer del consumo de frutas y verduras. Un envejecimiento óptimo no sólo significa longevidad sino buena calidad de vida. A pesar de que la relación entre dieta y calidad de vida no ha sido objeto de numerosos estudios, existe evidencia que sostiene que el aceite de oliva podría contribuir a la preservación de la función

cognitiva y el desempeño físico en la tercera edad.

La autora destaca que la dieta mediterránea contribuye a la buena salud de los habitantes de esa región. Sostiene que, aunque el relajado ambiente psicosocial de muchos de aquellos países y su tradición familiar podrían contribuir a la óptima salud de sus habitantes, algunos componentes de la dieta cuentan con evidencia biológica que apoya sus efectos beneficiosos.

21 - Riesgo de Aterosclerosis Subclínica

Daviglus M, Pirzada A y colaboradores

American Journal of Cardiology 94(3):367-369, Ago 2004

Las personas que durante su juventud presentan bajo riesgo de enfermedad cardiovascular podrían tener una menor cantidad de calcio en sus arterias coronarias luego de los 60 años de edad. Lo anterior surge de la comparación entre dos grupos de población con diferente riesgo coronario durante su juventud.

Es conocida la diferencia en la incidencia de enfermedad coronaria fatal entre las personas mayores que durante su vida han acumulado factores de riesgo y las que no lo han hecho. Sin embargo, poco se sabe acerca de la influencia de estos factores en la producción de aterosclerosis coronaria subclínica, medida como contenido de calcio en estas arterias. Para ello se investigó el contenido de calcio en las arterias de dos poblaciones.

Se incluyeron 81 personas que de 1967 a 1973 fueron evaluadas por un grupo de trabajo que investigaba la presencia de factores de riesgo coronarios. En cada uno de ellos, se realizó una tomografía computarizada con haz de electrones como intervención destinada a medir el calcio de las arterias coronarias y una nueva evaluación acerca de la presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

Sobre el total de la población que en el primer estudio fue calificada como libre de factores de riesgo, sólo un 7% continuaba cumpliendo esta condición. El resto, presentaba por lo menos uno de estos factores, tales como hipertensión o colesterol sérico elevado.

Los resultados en la medición de calcio en las arterias coronarias demostraron que la población libre de factores de riesgo en el primer estudio mostró una menor prevalencia de calcio detectable en comparación con la población en la cual se hallaron factores de riesgo en aquel momento. A pesar de algunos cambios adversos en la condición de riesgo de la primera población, 40% de ésta no presentó calcio detectable en sus arterias coronarias, mientras que 23% del grupo que en un inicio fue calificado con riesgo de enfermedad coronaria, demostró mayor contenido coronario de este mineral.

Los autores concluyen que las personas que durante su juventud no presentan factores de riesgo coronario podrían mostrar menor contenido de calcio en sus arterias coronarias en años posteriores. Lo anterior parece cumplirse aun si la condición de riesgo cambiara entre la juventud y la vejez. Estos hallazgos determinan que la aterosclerosis coronaria en los sujetos de más edad parece ser evitable.

22 - Similar Eficacia de Losartán y Amlodipina en el Tratamiento de la Hipertensión Sistólica Aislada

Volpe M, Junren Z, Maxwell T y colaboradores

Clinical Therapeutics 25(5): 1469-1489, May 2003

La hipertensión se encuentra entre las enfermedades más comunes de los adultos en los países industrializados, y es uno de los factores de riesgo modificables para las enfermedades cardiovasculares y renales. Durante muchos años, la presión

arterial diastólica (PD) fue el foco de la terapia antihipertensiva y las elevaciones de la presión sistólica (PS) no eran tratadas en forma agresiva.

La PS se incrementa con el avance de la edad en la mayoría de las poblaciones de pacientes, mientras que la PD se estabiliza o decrece. Por lo tanto, la hipertensión sistólica aislada (HSA) es la forma de elevación de la presión arterial predominante en los pacientes añosos, representando las dos terceras partes de los casos de hipertensión en personas de 60 años o más. Además, los datos de grandes estudios a largo plazo han demostrado que el tratamiento de la PS elevada en las personas de edad avanzada está asociado con disminución de la morbilidad y de la mortalidad.

La clase más nueva de agentes antihipertensivos son los antagonistas selectivos de los receptores de la angiotensina II, y el losartán fue la primera de dichas drogas en comercializarse.

En este estudio, en el que se compararon la eficacia y la tolerancia del losartán con el bloqueante de los canales de calcio amlodipina para reducir la PS en la HSA ambos regímenes tuvieron eficacia similar, aunque el primero fue mejor tolerado y presentó menos efectos colaterales que la amlodipina, por lo que, a criterio de los autores, el losartán debiera ser considerado como el tratamiento inicial en pacientes con HSA.

Los pacientes incluidos en el estudio tenían al ingreso una PS media de entre 160 y 200 mm Hg, sin otra patología secundaria ni afección detectable de órganos blanco.

Los resultados del cambio de la PS con respecto al ingreso fueron evaluados estadísticamente utilizando un análisis de covarianza, la incidencia de efectos adversos se comparó entre los grupos mediante el test exacto de Fisher, y el 95% de intervalo de confianza para la diferencia entre los grupos de tratamiento se basó en el método de puntuación de Wilson.

Los análisis del estudio amplían los de evaluaciones previas del losartán en el tratamiento de la HSA, ya que luego de 18 semanas de terapia la PS media se redujo de 171.2 a 143.8 mm Hg en el grupo con dicha droga, comparado con una reducción media de 171.9 a 143.8 mm Hg en el grupo de pacientes tratados con amlodipina.

En este ensayo, el losartán fue mejor tolerado que la amlodipina, ya que se detectaron menos efectos adversos. El más importante fue la presencia de edema maleolar, que llegó al 24% con amlodipina y al 2.5% con losartán; además, con esta última droga, menor cantidad de pacientes tuvieron que discontinuar la terapia debido a la presencia de algún evento adverso.

Adicionalmente a la acción sobre la PS, se ha demostrado que el losartán reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes hipertensos con aumento de hipertrofia vascular, exceso de formación de radicales libres, liberación incrementada de catecolaminas y endotelina, expresión del factor de permeabilidad vascular y lesiones perivasculares, aunque el mecanismo de acción es desconocido.

En conclusión, señalan los autores, en este estudio de pacientes con HSA, el esquema de tratamiento con losartán no fue inferior al que utiliza amlodipina en la reducción de la magnitud de la PS.

Si bien ambos regímenes son en general bien tolerados, los pacientes con losartán tuvieron menos edema y abandonaron en menor grado la terapia que aquellos con amlodipina, por lo que el bloqueante selectivo de los receptores de la angiotensina II debería ser utilizado como tratamiento inicial para reducir la PS en los pacientes con HSA.

23 - El Aceite de Oliva Reduce la Hipertensión

Perona J, Cañizares J, Montero E y colaboradores

Clinical Nutrition 23(5):1113-1121, Oct 2004

La hipertensión es un importante factor de riesgo para enfermedad coronaria en ancianos. Muchos antihipertensivos elevan el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) o los triglicéridos y disminuyen el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), incrementando, paradójicamente, el riesgo cardiovascular. A pesar de que el aceite de pescado o los suplementos con ácidos grasos n-3 se han empleado como adyuvantes en el tratamiento de la hipertensión, varios estudios no demostraron reducción de la tensión arterial en comparación con aceite de oliva virgen (AOV), que disminuye la presión sistólica y diastólica en mujeres con colesterol normal y alto en comparación con una dieta enriquecida con aceite de girasol alto-oleico (AGAO). Además, el AOV normaliza algunas funciones de la membrana del eritrocito alteradas en hipertensos (HT), no así el AGAO. Entre los componentes del AOV responsables de este efecto, los autores sugieren a los polifenoles, ya que están ausentes en el aceite de girasol y el mecanismo implicado en la reducción de la presión parece ser la relajación dependiente del endotelio por óxido nítrico.

La oxidación de LDL es un determinante del desarrollo de aterosclerosis, aumenta al agregar ácidos grasos poliinsaturados a la dieta y disminuye con vitamina E. Los autores realizaron un estudio para evaluar los efectos del AOV y AGAO en la presión sanguínea y en la composición lipídica en ancianos HT y normotensos. Como resultado, el AOV disminuyó el colesterol total y LDL en normotensos pero no en HT, con concentraciones menores que en el grupo que consumió AGAO. Esto sugiere que los HT podrían ser más resistentes a las modificaciones en las concentraciones de lípidos séricos y lipoproteínas a través de la dieta. Además, el AOV normalizó la presión sistólica en los HT, en comparación con AGAO. Los antioxidantes pueden ser responsables de algunos de los efectos protectores del AOV. La concentración de retinol es mayor en normotensos e hipertensos luego del consumo de AOV. Las bajas concentraciones de retinol sérico o vitamina A, así como también de tocoferoles se han relacionado a mayor riesgo de enfermedad coronaria e hipertensión. Se ha demostrado el rol antioxidante de estas vitaminas en la resistencia a la oxidación de LDL in vitro. Para estudiar la susceptibilidad a oxidación de LDL, los autores midieron la pérdida de lípidos contenidos en dichas lipoproteínas y observaron una pérdida de triglicéridos y aumento proporcional de colesterol libre y esterificado mayor en HT, lo que sugiere que la hipertensión reduce la protección contra la oxidación de LDL en ancianos. Los autores concluyen que el AOV reduce la presión sistólica de ancianos HT, disminuyendo el requerimiento de medicación antihipertensiva.

24 - El Consumo Moderado de Alcohol Disminuye la Progresión de la Aterosclerosis Coronaria

Janszky I, Mukamal K, Orth-Gomer K y colaboradores

Atherosclerosis 176(2):311-319, Oct 2004

A pesar de la evidencia que demuestra que los bebedores moderados de alcohol tienen menores índices de enfermedad coronaria que los abstemios, la relación entre el consumo moderado de alcohol y la aterosclerosis coronaria no ha sido bien establecida. Muchos estudios prospectivos han evaluado la relación entre el consumo de alcohol y la progresión de la aterosclerosis y se basaron en el grosor de la capa íntima-media de la carótida en lugar de hacerlo con arteriografía. Los autores realizaron una investigación con mujeres participantes del Estudio Angiográfico de Estocolmo, que se trata de un estudio



Información adicional en www.siiicsalud.com: dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

longitudinal con mujeres de mediana edad hospitalizadas por eventos coronarios recientes. Los investigadores utilizaron angiografía coronaria cuantitativa en forma seriada –diagnóstico para la aterosclerosis arterial coronaria en forma precisa y reproducible– para comparar la progresión de la aterosclerosis en un período de tres años entre mujeres abstemias, bebedoras leves y moderadas de alcohol.

Las participantes fueron 103, con una edad media de 65 años o menor, internadas por infarto agudo de miocardio o angina inestable. Se les realizaron angiografías pasados 3 a 6 meses del evento primario y se repitieron entre 2 y 5 años más tarde. El consumo de alcohol individual se evaluó mediante un cuestionario. Los autores estimaron el efecto del consumo de alcohol en la progresión de la aterosclerosis coronaria medida por el cambio medio del diámetro luminal, teniendo en cuenta la edad, el hábito tabáquico, el índice de masa corporal, la actividad física, educación, el antecedente de un evento cardíaco anterior, menopausia, diabetes y dislipemia. De las 93 mujeres que aportaron información completa sobre su consumo de alcohol, 55 ingerían hasta 5 g de alcohol por día –bebedoras leves–, 24 consumían más de 5 g de alcohol por día –bebedoras moderadas– y 14 eran abstemias. Como resultado del estudio, la aterosclerosis coronaria progresó un promedio de 0.138 mm entre las abstemias, 0.137mm entre las bebedoras leves y -0.054 mm entre las bebedoras moderadas ($p < 0.001$). Ningún tipo de bebida confirió un beneficio particular.

Como conclusión, los autores resaltan que entre las mujeres de mediana edad con eventos coronarios recientes, el consumo moderado de alcohol, es decir más de 5 g/d, parece proteger contra la progresión de la aterosclerosis coronaria.

25 - Hábitos Dietarios y Cambios en la Circunferencia Abdominal

Halkjaer J, Sorensen T, Tjonneland A y colaboradores

British Journal of Nutrition 92(4):735-748, Oct 2004

Muy pocos alimentos y ningún patrón alimentario parecen producir cambios en la circunferencia abdominal. Sin embargo, sí podrían aumentar esta medida la ingesta importante de cerveza y licores fuertes en las mujeres y el consumo en cantidades moderadas a grandes de té en los hombres.

Varios estudios han demostrado que la obesidad abdominal, independientemente de la obesidad general, está asociada con un riesgo alto de aparición de diabetes no insulino dependiente. Se han realizado algunos estudios prospectivos con el objeto de determinar la asociación entre este tipo de obesidad y la ingesta dietaria o alcohólica, pero los resultados observados resultaron divergentes o inconsistentes. Un grupo de investigadores daneses se planteó como objetivo la investigación de la relación entre cambios en la circunferencia abdominal y la ingesta previa de diferentes alimentos y bebidas, incluyendo puntajes derivados de un factor de análisis de patrones alimentarios. El estudio, de diseño longitudinal, se realizó en 2 300 personas, hombres y mujeres, entre 1982 y 1993. En dicho período de tiempo, se tomaron las medidas antropométricas y analizaron los hábitos dietarios de los participantes en tres ocasiones. El índice de masa corporal fue calculado en las tres oportunidades, mientras que la circunferencia abdominal se midió en las últimas dos citas. La información sobre la dieta se obtuvo por medio de un cuestionario de 26 preguntas. Las preguntas estaban referidas a la frecuencia con la cual consumían diez diferentes grupos de alimentos. Además, otro cuestionario estaba dirigido a medir el consumo de alcohol, té y café. También fue analizada la actividad física, el tabaquismo, el nivel de educación recibida y el número de partos.

Los resultados mostraron que un consumo elevado de papas protegía a los hombres contra el aumento de la circunferencia abdominal, mientras que una ingesta importante de pan refinado estaba asociada a un aumento en esta medida en las mujeres.

Esta asociación con el pan persistió aun luego de ajustar los cambios concurrentes en el índice de masa corporal, pero no la relación con las papas. Para las mujeres, un consumo importante de cerveza y licores fuertes (ginebra, whisky, etc.) se asoció con un aumento en la circunferencia abdominal. Esta asociación no se observó en los hombres. Una ingesta elevada de café en las mujeres y de moderada a alta de té en los hombres se asociaron con un aumento en la circunferencia abdominal. Sin embargo, esta asociación se vio debilitada luego de los ajustes por índice de masa corporal, especialmente en las mujeres.

Los autores concluyen que existen pocas y débiles asociaciones entre la dieta, expresada por alimentos o puntajes, y los cambios subsecuentes en la circunferencia abdominal. La ingesta de cerveza y licores fuertes parece ser determinante de aumento en esta medida antropométrica en las mujeres, aunque no en hombres. El consumo moderado a alto de café y té parecen también promover un aumento, pero parte de esta asociación podría ser explicada por cambios concurrentes en el índice de masa corporal. Estas asociaciones deben confirmarse con otros estudios prospectivos con información más detallada sobre los hábitos dietarios y alcohólicos.

26 - La Fibrilación Auricular Muestra Mayor Prevalencia en los Meses de Invierno

Murphy N, Stewart S, MacIntyre K y colaboradores

International Journal of Cardiology 97(2):283-288, Nov 2004

Existe una variación estacional sustancial en la cantidad de muertes e internaciones causadas por fibrilación auricular (FA). Se observa un pico durante los meses invernales, más marcado en los ancianos. Los problemas cardiovasculares y respiratorios concomitantes parecen participar en una gran proporción en el origen de esta diferencia estacional.

La variación estacional en la incidencia de infarto agudo de miocardio y muerte súbita ha sido bien establecida. Recientemente se destacó una variación similar en las internaciones y muertes por insuficiencia cardíaca. La mayor frecuencia de estos eventos ocurre en invierno. Algunos de los efectos fisiológicos de la baja temperatura en el origen de los eventos coronarios (aumento de la resistencia periférica, frecuencia cardíaca, concentración de catecolaminas, etc.) podrían también ser determinantes en la generación de FA. Otros factores actuantes podrían ser la mayor incidencia de infecciones respiratorias y el aumento en el consumo de alcohol. Con el objeto de determinar la existencia de variación estacional en las tasas de internaciones y muertes causadas por FA y examinar sus posibles causas, fue llevado a cabo un estudio descriptivo en Escocia. La información fue extraída de una base de datos que recoge los antecedentes hospitalarios de toda la población de Escocia. El período estudiado comprendió desde 1990 a 1996.

Se observó que durante los años analizados, un total de 33 582 hombres y 34 463 mujeres fueron internados por FA. Las internaciones invernales resultaron una cantidad significativamente mayor. En las mujeres, el pico de internaciones (106 por día) ocurrió en diciembre (12% más que el promedio), mientras que la menor tasa de admisiones hospitalarias (89) tuvo lugar en junio (6% menos que el promedio). Para el caso de los hombres, las frecuencias fueron un 10% mayores en el invierno (101 casos por día) y 2% menores en el verano (90 casos por día). Para ambos sexos, la mayor variación se observó en los mayores de 85 años. Un fenómeno similar se observó con relación a la mortalidad de estos pacientes. La cantidad de hombres que murieron a causa de una FA durante diciembre fue 22% superior que el promedio y 12% inferior en agosto. En las mujeres, la tasa fue 28% mayor en diciembre y 14% menor en agosto. El pico invernal de internaciones por FA no coincidió con las temperaturas más

bajas. Otros factores, como la variación estacional de las infecciones respiratorias, patología cardiovascular concomitante o patología relacionada con el consumo de alcohol parecieron influir en la variabilidad mensual de las hospitalizaciones por FA.

Los autores concluyen que existe un aumento significativo de las tasas de internación y muerte por FA durante los meses de invierno. Este hallazgo tiene importantes implicancias clínicas. En primer lugar, se debe incrementar la vigilancia durante el invierno de aquellos pacientes con FA, especialmente quienes tienen otra patología cardíaca subyacente. En segundo lugar, debería recomendarse la inmunización para neumococo e influenza. Por último, el pico en la prevalencia de morbilidad y mortalidad por esta causa enfatiza la necesidad de comprender mejor los mecanismos que determinan este fenómeno.

27 - La Mortalidad por Insuficiencia Cardíaca Aumenta con la Edad

Gustafson F, Torp-Pedersen C y Seibaek M

European Heart Journal 25(19):1711-1717, Oct 2004

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) aumenta con la edad. Además, la edad avanzada podría incrementar la mortalidad por falla cardíaca. Los autores realizaron un estudio para evaluar la asociación entre edad y factores de riesgo en pacientes internados por ICC y para determinar el efecto de la edad sobre la mortalidad.

El estudio fue multicéntrico y duró 2 años. La edad media de los participantes fue de 72 años, 60% eran hombres y 63% correspondían a la clase funcional 3-4. De ellos, 41% tenían disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) moderada a severa. Los pacientes de mayor edad presentaron DSVI con menor frecuencia, estaban subtratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y eran predominantemente mujeres. La prevalencia de hipertensión, diabetes y de enfermedad cardíaca isquémica fue mayor a edad más avanzada. La edad fue un predictor independiente de la mortalidad a corto plazo y a largo plazo.

Además, los autores encontraron una interacción entre edad y función sistólica. La influencia de la edad avanzada sobre la mortalidad fue mayor en pacientes con falla cardíaca no sistólica que en aquellos con disfunción sistólica, pero el efecto fue significativo en ambos grupos. En resumen, el estudio demuestra que la mayor edad de los pacientes internados con ICC se asocia con aumento de la mortalidad a corto y largo plazo. Los pacientes más jóvenes reciben tratamiento con IECA más frecuentemente que los pacientes mayores. Esto puede deberse a la mayor presencia de contraindicaciones o temor a efectos colaterales en ancianos. También es posible que algunos médicos hayan decidido no administrar estas drogas por la descripción de un posible menor efecto de IECA sobre la mortalidad en ancianos. El uso de digoxina se incrementó con la edad, posiblemente como reflejo del aumento de la fibrilación auricular. Los autores comentan que el mecanismo del aumento de mortalidad por ICC en ancianos no está claro. El envejecimiento se asocia con importantes cambios estructurales funcionales del sistema vascular y del corazón. Un estudio demostró aumento de los niveles de noradrenalina en pacientes mayores con ICC, factor que se asocia con mal pronóstico. Sin embargo, aún debe establecerse si el incremento de noradrenalina es simplemente un marcador de riesgo o un factor causal. Otra explicación podría ser la diferencia en el tratamiento: los ancianos son tratados menos frecuentemente con drogas con efecto documentado sobre la mortalidad, como IECA y betabloqueantes.

Los autores concluyen que en pacientes internados con ICC la distribución de factores de riesgo depende de la edad: los ancianos reciben tratamiento con IECA en menor medida, tienen mayor mortalidad a corto y a largo plazo, y peor pronóstico si los síntomas de ICC se deben a DSVI.

28 - La Terapia de Reemplazo Hormonal y los Factores de Riesgo Cardiovascular

Shakir Y, Samsioe G, Nyberg P y colaboradores

Climacteric 7(3):274-283, Sep 2004

La prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular podría ser menor en las mujeres que realizan terapia de reemplazo hormonal (TRH). Esto podría estar asociado tanto con un efecto beneficioso de la terapia como con mayor acceso a la información acerca del cuidado de la salud. Estudios de observación han demostrado una disminución del riesgo de enfermedad coronaria en mujeres con TRH, aunque ensayos controlados y estudios prospectivos no arrojaron resultados concluyentes en relación con este efecto.

Con el propósito de identificar factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres adultas, poniendo énfasis en la terapia hormonal, se llevó a cabo un estudio en el que participaron 6 917 mujeres que respondieron a un cuestionario en sus domicilios y luego fueron interrogadas y evaluadas a través del examen físico y análisis de laboratorio. Las pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con parámetros hormonales: premenopáusicas (MP), posmenopáusicas sin TRH (MPOS) y posmenopáusicas con TRH (MPOT). En todos los grupos se investigaron factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, nivel de educación, dieta y actividad física. Fue necesario el análisis mediante regresión logística múltiple para identificar factores asociados con el uso de TRH.

Entre los grupos MPOS y MPOT se observaron diferencias en relación con los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y el estilo de vida. La prevalencia del hábito de fumar fue mayor en MPOS; en la mayoría de este grupo el trabajo les demandaba mayor carga física y el índice de masa corporal fue superior. En cambio, en MPOT presentaban un mayor nivel de educación, trabajos de jornada completa y la convivencia en pareja era frecuente. A su vez la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, trombosis venosa profunda, enfermedad coronaria y niveles elevados de LDL fue menor en las mujeres tratadas. Al comparar los dos grupos con el grupo de MP se observó que la presencia de factores de riesgo para enfermedad coronaria era similar entre MPOT y PM, y era mayor en las MPOS. El análisis multivariado demostró que los factores asociados con el uso de TRH eran la vida en pareja, un alto nivel de educación y el trabajo de jornada completa, mientras que el hábito de fumar y el trabajo pesado se asociaron en forma negativa con TRH.

Según los autores, las diferencias observadas podrían deberse a que en las mujeres tratadas, los controles médicos son frecuentes y esto podría permitir un mayor acceso a la información relacionada con el cuidado de su salud. También el nivel de educación y las condiciones económicas podrían influir en este aspecto.

Por lo tanto, los autores sugieren que la prevalencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en las mujeres tratadas con TRH podría ser menor que en las no tratadas.

29 - Eficacia del Ezetimibe en la Práctica Clínica

Jurado J, Seip R y Thompson P

American Journal of Cardiology 93(1):641-643, Mar 2004

El ezetimibe es el primer miembro de una nueva clase de drogas que inhibe en forma selectiva la absorción del colesterol de la dieta y de la bilis sin afectar la absorción de triglicéridos o de vitaminas liposolubles. Su uso ha sido aprobado como adyuvante de la dieta en la reducción del colesterol total y del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). El ezetimibe disminuye los niveles hepáticos de colesterol por lo que aumenta la actividad de los receptores de partículas de baja

densidad. Administrado en dosis de 10 mg por día, en forma aislada o en combinación con estatinas, disminuye el LDLc en un 18% aproximadamente. El fármaco también desciende levemente los niveles de triglicéridos y aumenta el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). En este trabajo, los autores determinan la eficacia del ezetimibe solo o en combinación con otros agentes hipolipemiantes.

Los participantes requerían un agente adicional para lograr las cifras de LDLc establecidas por el *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*. Tenían 58 años en promedio y el 57% era de sexo masculino. En el 41% de los casos había historia de enfermedad coronaria. Todos los enfermos fueron alentados a cumplir con la dieta y a realizar actividad física regular, pero la adhesión a estas pautas no se evaluó en forma objetiva.

En el análisis final se incluyeron enfermos que recibieron ezetimibe durante 1 mes como mínimo y que no habían modificado los tratamientos hipolipemiantes anteriores. La mayoría de los pacientes recibió ezetimibe en combinación con otro agente; sólo se lo empleó en forma aislada en aquellos con intolerancia a otros fármacos.

La población de estudio estuvo integrada por 21 pacientes que recibieron ezetimibe en forma aislada, 28 enfermos tratados con ezetimibe y una estatina, 18 medicados con otra clase de droga hipolipemiente, y 20 que recibieron ezetimibe, una estatina y algún otro fármaco.

Ezetimibe descendió el nivel de LDLc en 38 mg/dl en promedio o en 22% en la cohorte global. La reducción fue del 23% cuando se lo utilizó como monoterapia, del 23% cuando se lo empleó en combinación con una estatina, del 21% en combinación con algún otro agente y del 22% en sujetos que recibieron tres drogas. Todas las modificaciones fueron estadísticamente significativas pero no diferentes entre los 4 grupos. El HDLc aumentó en la población estudiada en general pero el cambio no fue sustancial. El nivel de triglicéridos descendió entre un 6% y un 14% en todos los grupos.

Dos de los 87 individuos estudiados presentaron efectos adversos durante el tratamiento: un paciente tuvo diarrea y otro refirió angioedema de labios y párpados. En ambos casos, las manifestaciones desaparecieron con la interrupción del tratamiento.

Este estudio retrospectivo confirma la eficacia del ezetimibe como monoterapia o en forma combinada con otros agentes hipolipemiantes e, incluso, en esquemas de tres drogas. El fármaco redujo el LDLc en aproximadamente un 22% en la población total y entre un 21% y un 23% cuando se lo usó en forma aislada o en combinación. Se sabe que la duplicación de la dosis de estatinas generalmente disminuye el nivel de LDLc en un 6%; para lograr la disminución observada con ezetimibe, la dosis de estatinas debería al menos triplicarse.

Un grupo de 19 individuos recibió terapia concomitante con un derivado de ácido fibrótico, gemfibrozil (600 mg dos veces por día, n: 3) o fenofibrato (160 mg diarios, n: 16). Aunque habitualmente no se recomienda el uso de ezetimibe con un fibrato porque esta combinación no ha sido específicamente evaluada, el estudio actual, aunque limitado, indicaría que no hay problemas particulares.

Los resultados avalan mayor investigación para confirmar estos hallazgos.

30 - Los Pacientes con Tercer Ruido Cardíaco Tienen Mayor Riesgo de Muerte

Mehta N y Khan I

International Journal of Cardiology 97(2):183-186, Nov 2004

La auscultación del tercer ruido (R3) cardíaco se ha realizado desde el siglo 19 y desde entonces se han propuesto tres teorías sobre su génesis: la teoría valvular, la teoría del impacto y la teoría ventricular. En la teoría valvular, el R3 se atribuyó a la

oclusión parcial de la válvula mitral durante la diástole temprana. Esto no fue apoyado por la ecografía en modo M, donde el R3 ocurría mientras la válvula mitral se acercaba hacia la oclusión parcial (desaceleración de la onda E) desde su apertura total (pico de la onda E). La teoría del impacto atribuía la génesis del R3 al impacto del corazón contra la pared torácica. Sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que esto no es así.

La teoría ventricular, que es la más aceptada, sugiere que el R3 se origina en el ventrículo derecho o izquierdo o en sus paredes. Van de Werf y col. sugirieron que el R3 se asociaba con un llenado rápido temprano con desaceleración más veloz que la normal. El incremento del flujo de entrada –en la regurgitación valvular o estados de gasto aumentado– y la onda de llenado rápido temprano más empinada (onda E) debida a la alteración de las propiedades diastólicas del ventrículo izquierdo (en las velocidades de llenado altas, relajación incompleta, aumento de la resistencia al llenado o constricción pericárdica) generan una desaceleración más rápida de la normal de la onda E, que puede generar el R3. El eco-Doppler es un excelente método para explorar la dinámica del llenado. Cuanto más rápida es la desaceleración del flujo transmitral temprano, es más probable que se presente el R3. El R3 fisiológico es un hallazgo benigno en chicos o adolescentes con una incidencia entre 19% y 93% y es audible en hasta el 80% de las mujeres embarazadas. Los predictores del R3 fisiológico son un bajo índice de masa corporal, frecuencias cardíacas más bajas, mayor pico de velocidad transmitral diastólica temprana y mayor aceleración de la velocidad diastólica temprana. Puede persistir más allá de los 40 años, especialmente en mujeres. Sin embargo, un R3 a edades mayores de 40 años en hombres, es probablemente patológico. El R3 patológico se origina en la disfunción ventricular, con una fracción de eyección reducida y con una función diastólica deteriorada. El R3 puede originarse en el corazón derecho en el cor pulmonale, en la regurgitación tricuspídea y en los trastornos primarios que causan disfunción ventricular derecha. El R3 derecho aumenta con la inspiración. Un R3 resultante de lleno diastólico temprano aumentado es común en estados hiperquinéticos y en las comunicaciones de izquierda a derecha. Entre las enfermedades valvulares, el R3 se suele auscultar en la regurgitación mitral. Además, los pacientes con R3 presentan aumento del riesgo de deterioro ventricular izquierdo y de muerte.

Los autores concluyen que, dada la importancia clínica del R3, las nuevas técnicas de diagnóstico deben complementar más que sustituir la cuidadosa auscultación cardíaca.

31 - Opciones para la Prevención de la Enfermedad Tromboembólica

Ansell J y Bergqvist D

Drugs 64(Supl. 1):1-5, 2004

En los últimos años se produjeron avances significativos en la profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso desde la introducción de la warfarina y la heparina no fraccionada. Sin embargo, los derivados cumarínicos como la warfarina son los únicos anticoagulantes oralmente activos disponibles actualmente.

Estas drogas ejercen su efecto anticoagulante al interferir en el ciclo de conversión de la vitamina K. Si bien se administran por vía oral presentan el inconveniente de que su uso requiere la monitorización permanente de la coagulación con tiempo de protrombina (TP) y RIN para asegurar la obtención de una respuesta anticoagulante terapéutica y las dosis deben ser ajustadas periódicamente. Debido a esto, su utilización es difícil tanto para los pacientes como para los profesionales y es costosa para el sistema de salud.

Dentro del grupo de los medicamentos basados en la heparina,

la heparina no fraccionada fue la primera droga parenteral que demostró su eficacia para la prevención del tromboembolismo venoso. Su administración intravenosa o subcutánea produce un efecto anticoagulante por activación de la antitrombina, pero con una alta variabilidad de respuesta entre los pacientes debido a su tendencia a unirse a las proteínas plasmáticas. Como consecuencia, es fundamental la monitorización en estos pacientes utilizando el tiempo de tromboplastina parcial activado. La utilización de heparina no fraccionada también acarrea el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, un evento mediado por anticuerpos IgG.

Las heparinas de bajo peso molecular, que se administran en dosis fijas o ajustadas al peso y no requieren monitorización, son ampliamente utilizadas para la prevención del tromboembolismo venoso tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. Estos agentes producen una respuesta anticoagulante más predecible ya que tienden a unirse a las proteínas plasmáticas en menor proporción. Sin embargo, su administración subcutánea es dificultosa para los pacientes externados y su uso intrahospitalario aumenta la utilización de recursos.

El fondaparinux, un pentasacárido sintético, es otra opción profiláctica que también se aplica en forma subcutánea. Dada su prolongada vida media (17 horas) sólo se requiere una dosis diaria para prevenir la enfermedad tromboembólica. La monitorización de la coagulación no es necesaria ya que produce una relación dosis-respuesta predecible. Este fármaco se encuentra en estudio actualmente como alternativa respecto de la heparina no fraccionada para ser utilizado en pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina.

Los inhibidores directos de la trombina, como lepirudina, desidurina, bivaldurina y argatroban, se encuentran disponibles sólo para su utilización en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina que requieren tratamiento anticoagulante y como alternativa de la heparina en sujetos sometidos a intervenciones coronarias percutáneas. Todos ellos se administran por vía intravenosa y su actividad debe ser monitorizada mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado, o en el caso de la bivalirudina, utilizando el tiempo de coagulación activado. Dentro de este grupo, el ximelagatran es el único agente que puede administrarse por vía oral.

Los autores concluyen que, a pesar de los avances, aún persiste la necesidad de un anticoagulante efectivo, que sea bien tolerado por vía oral y que no requiera la monitorización de la coagulación, con el potencial de simplificar la prevención y el tratamiento del accidente tromboembólico.

32 - Riesgo Coronario en Pacientes con Disfunción Renal

Knigh E, Rimm E, Pai J y colaboradores

Journal of the American Society of Nephrology 15(7):1897-1903, Jul 2004

La disfunción renal parece estar asociada a un riesgo aumentado de eventos coronarios y los mediadores inflamatorios podrían ser el nexo. Los niveles aumentados de interleuquina 6, proteína C-reactiva y factor de necrosis tumoral, y la aparición de un evento coronario parecen estar significativamente asociados en los pacientes con alteración de la función renal.

Tanto la disfunción renal como los niveles de marcadores inflamatorios han sido definidos como factores de riesgo coronario independientes. Sin embargo, no resulta tan claro si el riesgo por la alteración renal está al menos en parte mediado por la inflamación, o si el grado de función renal influye en la asociación entre inflamación y evento coronario. Con el objeto de clarificar la asociación entre estos tres elementos, fue diseñado un estudio de tipo casos y controles por la Escuela de Medicina de Harvard.

Participaron 730 mujeres, de las cuales 244 fueron casos de eventos cardíacos, es decir, infarto de miocardio no fatal o

muerte por evento coronario. Estos mismos casos fueron mujeres que habían participado antes de un cuestionario detallado sobre su salud y dado muestras de sangre para su análisis. Estas mujeres fueron comparadas con otras 486, que actuaron como controles. En todas las participantes se estudiaron los niveles de biomarcadores de inflamación como interleuquina 6, proteína C-reactiva y factor de necrosis tumoral y de la creatinina sérica, al inicio del periodo en estudio. Los resultados, mediante un análisis multivariado, mostraron que las mujeres con una depuración de creatinina menor de 60 ml/min tenían un riesgo de sufrir un evento coronario de 2.33 respecto de aquellas con una depuración de 90 ml/min o mayor. Se observó también que los niveles altos de proteína C-reactiva, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral estaban significativamente asociados con un riesgo aumentado de sufrir un evento coronario en las mujeres con una depuración de creatinina de 74 ml/min o menor, pero no en aquellas con un valor de 75 ml/min o mayor.

Los autores concluyen que la asociación entre función renal y evento coronario podría estar mediada por la inflamación, es decir, por la proteína C-reactiva, la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral. Las concentraciones altas de estos mediadores parecen estar significativamente asociadas con los eventos coronarios en pacientes con limitación de su función renal. Sostienen la necesidad de profundizar en la investigación con el objeto de determinar el potencial beneficio que podrían obtener los pacientes con disfunción renal con estrategias preventivas para reducir la inflamación.

33 - Uso de Drogas Psicotrópicas para el Tratamiento de la Obesidad

Appolinario J, Bueno J y Coutinho W

CNS Drugs 18(10):629-651, 2004

Numerosos agentes psicotrópicos que frecuentemente se utilizan para los trastornos del estado de ánimo, han sido propuestos como candidatos potenciales para el tratamiento de la obesidad. Las razones para el uso de estos fármacos para disminuir el peso corporal, se basan en dos propiedades principales: su probable efecto directo sobre la regulación central del metabolismo energético y su acción indirecta sobre la regulación del peso, a través de la modificación de condiciones psiquiátricas subyacentes.

Entre estas drogas psicotrópicas, se incluyen: el inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) fluoxetina, el inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) venlafaxina y el inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND) bupropion. Además, los antiepilépticos topiramato y zonisamida.

La fluoxetina ha demostrado producir una significativa pérdida de peso en varias series. Pero, desafortunadamente, sus moderados efectos parecen disiparse en forma gradual, luego de alrededor de 5 meses. Debido a su incapacidad para mantener la pérdida de peso, la contribución de la fluoxetina en el manejo de la obesidad, se considera limitada en la actualidad. Sin embargo, su probable efectividad (y la de otros inhibidores selectivos de la recaptación) en determinadas poblaciones de pacientes obesos, como aquellos con diabetes tipo 2, depresión y trastorno alimentario del tipo «atracción» (*binge eating disorder*), es sustentada por algunos datos.

Si bien se requieren más ensayos prolongados con poblaciones más extensas, se han publicado dos estudios controlados, aleatorizados que evalúan la eficacia del bupropion a corto y largo plazo. Estos demuestran firmemente que su uso en pacientes obesos está asociado a una moderada pérdida de peso, que se mantiene al continuar el tratamiento.

Varios trabajos apoyan la eficacia del topiramato en la obesidad, ya que en pacientes con epilepsia o trastorno bipolar se observó reducción del peso a corto y largo plazo, con la

propiedad de disminuir los trastornos por «atracción» y el peso corporal. Sin embargo, la tolerabilidad a sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central requiere mayores estudios. La zonisamida es otro agente que parece ser eficaz para disminuir el peso en pacientes obesos.

Es importante señalar que varias guías prácticas de obesidad incluyen recomendaciones concernientes al uso terapéutico de agentes psicotrópicos. En el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera legítimo el uso de la fluoxetina y la sertralina sólo para el tratamiento de la depresión asociada a obesidad, pero no se las recomienda para tratar la obesidad en forma exclusiva.

Los autores afirman que, aunque controvertido, el uso de psicofármacos en el tratamiento de la obesidad parece estar sustentado por razones firmes y por evidencias. Pero será necesaria la evaluación de series más extensas para definir su verdadero papel como una nueva opción en el tratamiento de esta enfermedad.

34 - Las Enfermedades Crónicas Podrían Controlarse con Cambios en el Estilo de Vida

Stig B

Clinical Nutrition 23(6):1256-1266, Dic 2004

Cuando un individuo se enfrenta con estrés físico o mental, el cuerpo responde con un mecanismo de protección conocido como reacción de fase aguda (RFA), que involucra el sistema nervioso central (SNC), el hipotálamo y la hipófisis, y a través de los ejes neuroendocrinos activa a las suprarrenales, la tiroides, las gónadas, el hígado, el intestino y el sistema linfático. La RFA produce fiebre, escalofríos, somnolencia y anorexia. El incremento de la secreción de norepinefrina durante el estrés parece activar microorganismos intestinales potencialmente patógenos. Durante la RFA, se liberan sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias, y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).

Mecanismos defensivos similares se producen en caso de estrés crónico –respuesta de fase crónica (RFC)– que se caracteriza por fatiga crónica, depresión, disminución del apetito e incremento de las proteínas de fase aguda, PAI-1 y citoquinas proinflamatorias.

Tanto en la RFA como en la RFC se observa incremento del metabolismo y de la glucogénesis hepática, disminución de la captación muscular de glucosa, hiperlipemia, lipólisis –especialmente de grasa visceral–, aumento de ácidos grasos no esterificados (AGNE), de la glucemia, del metabolismo proteico e insulinoresistencia. El fibrinógeno y PAI-1 están elevados en forma significativa, con deterioro de la fibrinólisis y elevación de prooxidantes como la homocisteína y bajos niveles de antioxidantes como ácido fólico y glutatión. Los individuos con RFC, tarde o temprano manifestarán signos del síndrome metabólico (SM) y enfermedades crónicas, como Alzheimer, cáncer o diabetes. Los trastornos crónicos se relacionan con el estilo de vida, el estrés, la falta de actividad física, el exceso de consumo de grasa saturada y azúcar, y el bajo consumo de frutas y vegetales ricos en antioxidantes. Como resultado, el sistema inmune innato se deteriora. Los cambios estructurales de las membranas celulares asociados con la dieta –como depósito de ácidos grasos saturados y colesterol– inducen alteración de la función de la membrana, por disminución de su fluidez y por daño oxidativo, lo que repercute en la función celular, incluso de células inmunes, pudiendo derivar en muerte celular. Además, se observa un estado de incremento de la inflamación y de la coagulación. Los adipocitos son células muy activas desde el punto de vista endocrino y metabólico: en situaciones de estrés liberan citoquinas como IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, y la grasa abdominal se moviliza más fácilmente que la de otras fuentes. Los adipocitos abdominales producen tres veces más citoquinas proinflamatorias que la grasa extravisceral y grandes

cantidades de PAI-1.

El SM se asocia con enfermedad de Alzheimer y Parkinson, aterosclerosis y enfermedad coronaria, cánceres de mama, próstata, colon y endometrio, diabetes tipo 2, litiasis biliar, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), síndrome de ovario poliquístico, entre otras. El autor concluye que las modificaciones del estilo de vida, como control del estrés, incremento de la actividad física y modificaciones en la dieta, pueden detener el avance de las enfermedades crónicas.

35 - Mayor Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes que Consumen Glucocorticoides

Wei L, MacDonald T y Walker B

Annals of Internal Medicine 141(10):764-770, Nov 2004

Los glucocorticoides son frecuentemente utilizados como terapia antiinflamatoria e inmunosupresora, en numerosos enfermedades como: asma, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis inflamatoria. Los efectos adversos conocidos de esta medicación corresponden a hipertensión, diabetes mellitus y obesidad; factores de riesgo independientemente de enfermedad cardiovascular. Investigadores del *Ninewells Hospital and Medical School* de Dundee, Escocia, desarrollaron el presente estudio de cohorte, con el uso de un registro de una base de datos, para la determinación del riesgo cardiovascular incrementado por la utilización exógena de glucocorticoides.

Se analizaron datos de 68 781 pacientes usuarios de glucocorticoides y 82 202 no usuarios, sin antecedentes de hospitalizaciones previas por enfermedad cardiovascular, estudiados entre 1993 y 1996. La dosis media fue categorizada como: baja (inalada, nasal o tópica), media (oral, rectal o parenteral) y elevada (mayor de 7.5 mg de equivalencia con prednisona). Los resultados del estudio evidenciaron que la presencia de condiciones de comorbilidad pudieron haber introducido un sesgo en la investigación; sin embargo, la relación existente entre uso de glucocorticoides y riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, persistió luego de la corrección con otros fármacos del tipo de broncodilatadores y drogas antirreumáticas. Los efectos de la medicación en relación con las manifestaciones de insuficiencia cardíaca, se explicaron en parte por el efecto de retención de sodio de los glucocorticoides, independientes de la acción aterogénica. Los autores concluyeron que el tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides puede asociarse a riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular.



Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.