

Novedades distinguidas

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

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

Saseen J, Tweed E

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

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

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

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

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



Información adicional en

www.siicsalud.com/dato/dat047/06316031.htm

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

Singhal A, Jamieson N, Fewtrell M y colaboradores

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

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

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

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

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

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

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06206012.htm

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

Malone M, Alger-Mayer S, Andersen D

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

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

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

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

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

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

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

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06207009.htm

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

Zahger D, Hod H, Gottlieb S

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

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

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

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

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

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

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06217000.htm

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

Houston M

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

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

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

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

Entre las acciones específicas de algunos nutrientes en la prevención y el tratamiento de la hipertensión se encuentran la actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina (ajo, algas marinas, atún, sardina, yema de huevo, pollo, cinc y proteína de suero hidrolizada, entre otros), la actividad bloqueante de los canales de calcio (vitaminas C, B₆ y E, apio y ajo), la actividad bloqueante del receptor de angiotensina (potasio, ajo, vitaminas C y B₆, y coenzima Q-10), el efecto diurético (taurina, vitamina B₆ y potasio), y la reducción de la actividad o la sensibilidad a la angiotensina II (potasio, ajo, vitaminas C y B₆, y coenzima Q-10). Además, algunos presentan una actividad de factor natriurético auricular (taurina), aumentan el óxido nítrico (l-arginina, ácidos grasos poliinsaturados, ajo y vitaminas C y E), reducen la microalbuminuria (restricción de sodio), modulan la sensibilidad del barorreceptor (potasio) y producen vasodilatación en forma directa (potasio, magnesio, calcio, fibra, ajo y vitamina C).

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06217006.htm

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

Salazar Vázquez B, Rodríguez Morán M, Guerrero Romero F

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

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

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

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

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

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

 + Información adicional en www.siicsalud.com/des/des047/06221002.htm

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

Lekatsas I, Koulouris S, Triantafyllou K

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

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

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

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

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

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06309019.htm

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

Karthikeyan G, Bhargava B

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

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

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

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

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

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

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

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06315012.htm

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

Guarda E, Godoy I, Foncea R y colaboradores

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

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

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

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

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06202017.htm

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

Planer D, Leibowitz D, Paltiel O y colaboradores

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

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

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

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

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

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06502009.htm

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

Heilbronn L, De Jonge L, Frisard M y colaboradores

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

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

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

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

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

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

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06428012.htm