

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 dos columnas.

12 - Una Droga Poco Conocida en Occidente Parece Efectiva para Abandonar el Cigarrillo

Etter J

Archives of Internal Medicine 166(15):1553-1559, Ago 2006

El hábito de fumar es la primera causa de morbilidad y mortalidad evitable en los países desarrollados. Sin embargo, no existen tratamientos disponibles que sean efectivos para contrarrestar la dependencia del tabaco. Por lo tanto, está justificado investigar nuevas alternativas terapéuticas.

Durante la Segunda Guerra Mundial, las hojas de *Cytisus laburnum* ("lluvia de oro") fueron usadas por los fumadores como sustituto del tabaco. Una publicación de 1995 aconsejaba fumar *C. laburnum* o *Ulex europeus*, ambas poseedoras de citisina, como tratamiento de la dependencia del tabaco. La citisina, sustancia que no debe ser confundida con la citosina, es un alcaloide que se encuentra en todas las partes de *C. laburnum*, particularmente en sus semillas. Al igual que la nicotina, la citisina es un insecticida natural. Se empleó por décadas como droga para inducir la cesación del tabaquismo en los países del Este europeo. Una empresa búlgara la comercializa con ese propósito.

La vareniclina es una nueva droga, derivada de la citisina, que demostró ser efectiva para ayudar al abandono del hábito de fumar. La estructura molecular de la citisina es muy similar a la de la nicotina y la acetilcolina. Se comporta como un agonista de los receptores nicotínicos, en particular por los $\alpha_4\beta_2$, por los cuales tiene mucha afinidad.

En 1978, la industria tabacalera tomó nota de que la citisina tiene una acción farmacológica muy próxima a la de la nicotina. Debido a sus propiedades, se la usa en la actualidad como el material a partir del cual se desarrollan nuevas drogas, y está respaldada por varias patentes de invención para su empleo en medicina humana.

A pesar de la conocida afinidad de la citisina por los receptores nicotínicos y de haberse empleado durante décadas como droga para interrumpir el hábito de fumar, casi nunca es citada en la literatura de habla inglesa. El autor efectuó una revisión bibliográfica sobre la citisina y un metanálisis de las publicaciones en que se hubieran realizado pruebas controladas con placebo.

El autor llevó adelante una búsqueda en todas las bases de datos relacionadas con la bibliografía médica, y utilizó como palabra clave el nombre con que se conoce la droga, sus sinónimos y el nombre comercial. Además, pidió información al laboratorio búlgaro fabricante del específico comercial y consultó a especialistas en tabaquismo de Alemania, Bulgaria, Polonia, República Checa y Rusia. Los artículos escritos en idioma distinto del inglés fueron traducidos, y tanto los originales como las traducciones fueron subidos a un sitio de Internet.

No se desestimó ningún trabajo, pero para la realización del metanálisis se tomó en cuenta que sólo tenían validez los efectuados sobre la base de ensayos controlados con placebo. Los valores resultantes se procesaron mediante herramientas estadísticas.

La abstinencia de fumar se encontró difícil de definir, especialmente porque no se practicó la verificación bioquímica sistemática de tal hecho sino solamente en un ensayo. Se encontraron 10 estudios, mencionados en 16 artículos, que

cumplieron con los requisitos establecidos por el autor. En ellos se probó el efecto deseado de la citisina, que era el abandono del hábito de fumar, en 17 muestras de fumadores residentes en Alemania, Bulgaria, Polonia y Rusia, a razón de 6 tabletas por día, tal como lo recomienda el laboratorio que la elabora. Sin embargo, en un ensayo se empleó otra presentación farmacéutica consistente en láminas que contenían no solamente citisina sino también anabasinina. Los fumadores requirieron receta médica para obtener el preparado comercial. El prospecto advierte sobre los efectos adversos y menciona que son relativamente frecuentes al comienzo del tratamiento: cambios en el gusto y el apetito, sequedad de boca, cefaleas, irritabilidad, taquicardia y leve hipertensión arterial. Por ello, el medicamento está contraindicado en casos de hipertensión y aterosclerosis avanzada. Estos efectos fueron más frecuentes en quienes usaron citisina que en aquellos que recibieron placebo.

Existen numerosas comunicaciones de intoxicación por semillas de *C. laburnum*, que contienen citisina, especialmente en pacientes psiquiátricos. No se conoce la dosis letal. El envenenamiento es más frecuente en niños. Es así que en Inglaterra y el País de Gales se asisten más de 3 000 niños por verano debido a envenenamiento causado por ingerir semillas de esta planta. Los síntomas son similares a los producidos por el exceso de nicotina: náuseas, dolores abdominales, vómitos, debilidad muscular y estimulación respiratoria seguida por depresión. El cuadro se atribuye al efecto de la citisina similar al de la nicotina sobre el sistema nervioso central.

Las investigaciones llevadas a cabo durante 40 años sugieren que la citisina es efectiva para inducir el abandono del hábito de fumar. Llama la atención el hecho de que a pesar de su empleo bastante extendido en países del Este europeo no se haya difundido en otras regiones. El autor hace notar al respecto que, con excepción de 3 artículos sobre ensayos controlados con placebo, todas las revisiones recientes sobre tabaquismo omiten mencionar la citisina. También por razones difíciles de explicar, en años recientes se han llevado a cabo muy pocas investigaciones sobre la droga. Una hipótesis se fundamenta en que los estudios previos no están escritos en idioma inglés, la otra es que los trabajos realizados hasta el presente carecen de la metodología habitualmente aceptada: solamente un ensayo clínico estuvo controlado con placebo y 2 se efectuaron a doble ciego.

Con lo que se cuenta hasta la fecha para obtener una conclusión del metanálisis, el autor informa que la citisina se liga a los receptores de la nicotina y que la vareniclina es efectiva para dejar de fumar. Aparte de los efectos tóxicos por empleo en dosis que superan las aconsejadas, se desconoce si las drogas mencionadas tienen efecto carcinogénico, teratogénico o genotóxico. Tampoco se sabe cuáles son los riesgos del empleo en las dosis terapéuticas ni cuáles serían las consecuencias si un niño ingiriera tabletas en forma accidental.

La citisina puede ser efectiva para inducir el abandono del hábito tabáquico. Este hecho ha permanecido sin difundir durante mucho tiempo en la literatura de habla inglesa.

 + Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/86660

13 - En Pacientes con Insuficiencia Cardíaca no Isquémica la Concentración Baja de Colesterol se Asocia con Evolución Desfavorable

Afsarmanesh N, Horwich T, Fonarow G

American Heart Journal 152(6):1077-1083, Dic 2006

La hipercolesterolemia es un factor de riesgo establecido de enfermedad aterosclerótica y se la asoció con la aparición de insuficiencia cardíaca (IC). Sin embargo, algunos estudios encontraron que en pacientes con IC sistólica crónica existe una relación inversa entre los niveles de colesterol y la sobrevida: los individuos con IC con la concentración más alta de colesterol parecen tener mejor sobrevida en comparación con aquellos con los niveles más bajos, por mecanismos que todavía no se comprenden con exactitud. Se ha observado que las lipoproteínas inhiben la activación de las citoquinas proinflamatorias, un fenómeno característico de la IC. Por lo tanto es posible que la concentración elevada de lipoproteínas se asocie con un efecto protector en estos pacientes. No obstante, esta relación no se produce en sujetos con IC no isquémica; por ejemplo, Christ y col. no constataron una relación significativa entre la concentración baja de colesterol y el riesgo ajustado de mortalidad en un grupo de 422 pacientes con miocardiopatía idiopática.

El objetivo del presente estudio fue determinar la relación entre los niveles de colesterol en plasma y la evolución en una amplia población de sujetos con IC sistólica avanzada de etiología no isquémica.

Entre 1995 y 2004 fueron evaluados 818 pacientes con IC. Se excluyeron los individuos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de más del 40%. El análisis final se efectuó en 614 pacientes. Se obtuvo información sobre la concentración de colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de alta (HDLc) y baja densidad (LDLc) y triglicéridos. Todas las muestras se procesaron en un laboratorio central de los *Centers for Disease Control and Prevention*. En el transcurso de los primeros 3 meses que siguió a la derivación, todos los participantes fueron sometidos a electrocardiograma, ecocardiografía y prueba cardiopulmonar de esfuerzo. Se calculó el índice de masa corporal y la depuración de creatinina. También se realizó cateterización del corazón izquierdo; se definió enfermedad coronaria significativa en presencia de una única estenosis de más del 70% en la arteria involucrada en la angiografía. Los sujetos con IC no isquémica no mostraban indicios de obstrucción coronaria en el estudio angiográfico, tampoco presentaban antecedentes de infarto de miocardio. A partir de la historia clínica se estudió la presencia de hipertensión, diabetes y tabaquismo.

Los criterios principales de análisis fueron el fallecimiento y la necesidad de trasplante urgente al año. El trasplante cardíaco urgente (estado Ia) se consideró como muerte porque se asume que, en ausencia del trasplante, los pacientes fallecerán. Los trasplantes no urgentes (estado Ib o II) se establecieron como parámetros no fatales. También se tomó en cuenta la mortalidad por cualquier causa, la muerte súbita, los fallecimientos por IC y las muertes por infarto de miocardio.

El 68% de los 614 sujetos era de sexo masculino; la edad promedio de los participantes fue de 48 años (17 a 83). La fracción de eyección promedio del ventrículo izquierdo fue de 23%. El 64% de los pacientes tenía IC no isquémica idiopática; el 7%, IC valvular y el 4%, miocardiopatía alcohólica. Los participantes restantes presentaban IC no isquémica asociada con infección viral (miocarditis), IC posparto y otras miocardiopatías. El 21% de los pacientes presentaba diabetes y el 35%, hipertensión. El 25% recibía tratamiento con estatinas; la concentración promedio del colesterol total fue

de 173 mg/dl; el LDLc fue de 103 mg/dl, el HDLc de 39 mg/dl y el nivel de triglicéridos, de 109 mg/dl.

Se analizó la correlación entre las características de los pacientes y los niveles de colesterol en cuartiles. Los participantes de los distintos grupos fueron semejantes en términos de edad, diabetes, tabaquismo, hemoglobina, índice de masa corporal y duración de la IC. La concentración baja de colesterol total se correlacionó de manera inversa con la gravedad de la IC, con un porcentaje más alto de pacientes con clase funcional IV en el cuartil más bajo de colesterol (62% en comparación con el 28% de los pacientes con la concentración más alta [$p < 0.0001$]). Los niveles bajos de colesterol también se asociaron con menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con concentración más baja de colesterol mostraron parámetros hemodinámicos más desfavorables, entre ellos, mayor frecuencia cardíaca, mayor presión de enclavamiento, menor presión arterial media y menor índice cardíaco. Por su parte, los sujetos con baja concentración de colesterol mostraron bajos niveles de sodio, mayor concentración de creatinina y de urea y menor concentración de albúmina. Los niveles bajos de colesterol total se asociaron con menor utilización de estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes.

Hacia el final del primer año se produjeron 72 muertes (12%) y 97 trasplantes (16%); a los 2 años se constataron 95 fallecimientos (15%) y 108 (18%) trasplantes. Al año se registraron 32 fallecimientos por IC progresiva, 2 muertes por infarto de miocardio y 20 muertes súbitas.

A los 2 años, las cifras fueron de 39, 2 y 26, respectivamente. La concentración baja de colesterol predijo significativamente la evolución desfavorable, que se asoció con incremento del riesgo de muerte y de trasplante urgente al año ($p < 0.0001$); también se acompañó del aumento de la mortalidad total ($p < 0.0001$). La relación entre niveles más altos de lípidos y la menor mortalidad también se observó al evaluar la concentración de LDLc, HDLc y triglicéridos. El patrón evolutivo a los 2 años fue semejante en términos de muerte, necesidad de trasplante y mortalidad total. En el análisis de Cox, el riesgo de muerte y de trasplante asociado con lípidos en el cuartil 1 (en comparación con la del cuartil 4) fue de 4.5 para el colesterol, de 2.7 para el LDLc, de 2.6 para el HDLc y de 4.2 para los triglicéridos. El incremento del riesgo en asociación con el colesterol total se mantuvo aun después de considerar otros factores de confusión: la concentración baja de colesterol persistió como un parámetro predictivo independiente de evolución adversa al año y a los 2 años aun después de considerar el sexo, la edad, la etiología de la IC, la clase funcional, la presencia de diabetes, el tabaquismo, la hipertensión, el índice de masa corporal, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la dimensión del ventrículo izquierdo al final de la diástole.

El umbral de colesterol total que diferenció la evolución se encontró entre los 160 mg/dl y los 170 mg/dl. La curva ROC reveló que la concentración de colesterol asociada con la mayor sensibilidad y especificidad fue de 161 mg/dl, con sensibilidad del 65% en la predicción de muerte y de trasplante al año y a los 2 años. El análisis en subgrupos mostró que la correlación entre la concentración más alta de colesterol y la menor mortalidad persistió cuando se evaluaron en forma separada hombres y mujeres, pacientes jóvenes o por encima de la edad promedio de 48 años, en participantes con índice de masa corporal por encima o por debajo de 26 y en sujetos tratados con estatinas o sin terapia con estos fármacos. La asociación también se observó en pacientes con IC no isquémica tratados o no con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, con antagonistas de los canales de angiotensina II, betabloqueantes, con antecedentes de diabetes o sin esta enfermedad, en fumadores y en no fumadores, en hispanos y en pacientes de otros orígenes

étnicos y en individuos con cualquier clase funcional ($p < 0.001$ para cada caso).

La terapia con estatinas (en comparación con la ausencia de tratamiento) se asoció con menor riesgo de muerte y de muerte más trasplante, independientemente de los niveles de colesterol total. El índice de masa corporal más alto también se relacionó con menor riesgo de evolución desfavorable, independientemente de la concentración de colesterol.

En esta amplia población de pacientes con IC sistólica no isquémica, la concentración baja de colesterol representó un factor predictivo de mayor riesgo de muerte y de trasplante al año; también elevó el riesgo de mortalidad por cualquier causa. Más del 50% de los sujetos en el cuartilo más bajo de colesterol total falleció o debió ser sometido a trasplante en comparación con sólo 15% de aquellos con los niveles más altos. Después de considerar múltiples factores de confusión, el colesterol elevado se mantuvo como una variable predictiva independiente de mejor evolución. La concentración elevada de LDLc, HDLc y triglicéridos también se acompañó de menor mortalidad al año.

Los resultados de esta investigación contrastan claramente con el patrón epidemiológico tradicional que sugiere que las concentraciones altas de colesterol se asocian con evolución cardiovascular más desfavorable en la población general y en pacientes con enfermedad aterosclerótica. De hecho, en sujetos con IC sistólica, la relación es inversa: los niveles bajos de colesterol se acompañan de evolución más desfavorable, independientemente de otros factores predictivos de riesgo. El mayor riesgo de mortalidad con la concentración baja de colesterol también se observó en otras enfermedades; varios estudios en pacientes seniles indicaron que la concentración baja de lipoproteínas se asocia con aumento de la mortalidad de cualquier etiología, incluso entre pacientes con traumatismo e insuficiencia de cualquier órgano. Algo similar se constató en sujetos con insuficiencia renal terminal en plan de hemodiálisis, una situación que, al igual que la IC, se caracteriza por activación de citoquinas proinflamatorias y trastornos de la nutrición. Existen varios mecanismos que podrían explicar la relación referida. Los lípidos y las lipoproteínas, señalan los autores, podrían desempeñar un papel protector en la IC al modular la activación de la cascada inflamatoria. En pacientes con IC se observan niveles elevados de proteína C-reactiva y de citoquinas, entre ellas, factor de necrosis tumoral alfa e interleuquina 6. Además, en sujetos con IC grave, las endotoxinas o los polisacáridos se encuentran elevados, tal vez por estar comprometida la barrera del tracto digestivo por edema. El colesterol total y las lipoproteínas depuran endotoxinas y, por lo tanto, evitan o reducen la producción de citoquinas proinflamatorias, en especial factor de necrosis tumoral alfa, que podrían contribuir en el daño del miocardio en la IC.

En teoría, es razonable considerar que el nivel bajo de colesterol total y de lipoproteínas podría comprometer los mecanismos de autodefensa contra la inflamación. Asimismo, algunos grupos sostienen que la concentración baja de colesterol total podría ser un marcador de enfermedad más avanzada; por el contrario, los niveles altos reflejarían mejor estado nutricional y mayor reserva metabólica. La IC se caracteriza por el incremento de las necesidades metabólicas y es sabido que la pérdida de peso no intencional y no relacionada con el descenso del edema es un factor predictivo independiente de mortalidad en pacientes con IC. En esta investigación, los sujetos en los cuartiles más bajos de colesterol también presentaron la concentración más baja de albúmina, de triglicéridos y de sodio y los niveles más altos de creatinina; todas estas variables se relacionaron en estudios previos con estado nutricional desfavorable en pacientes con IC. Sin embargo, los resultados en conjunto de diversas investigaciones revelaron que la caquexia en sí misma no explicaría por completo la asociación paradójica entre los niveles de colesterol y la sobrevida en pacientes con IC avanzada. Debe destacarse que en el trabajo también se constató que el uso de

estatinas mejora la sobrevida de los pacientes con IC no isquémica, independientemente de los niveles de colesterol. Las estatinas se asociaron con beneficios en la sobrevida incluso en el cuartilo más bajo de colesterol. Probablemente los hallazgos obedezcan a las variadas acciones de las estatinas: acción antiinflamatoria, inhibición de la activación del sistema nervioso simpático, reversión del remodelamiento patológico ventricular y aumento de la actividad de la sintasa de óxido nítrico endotelial. Aunque los estudios venideros serán de gran ayuda para comprender los hallazgos obtenidos hasta la fecha, no existen dudas acerca de que la relación que existe entre los niveles de colesterol y la evolución en pacientes con IC sistólica establecida es distinta de la que se observa en la población general y en sujetos con enfermedad aterosclerótica, señalan los autores. Por ende, los objetivos en términos de tratamiento hipocolesterolémico no son aplicables a los pacientes con IC sistólica, en quienes aún se requiere mayor investigación para establecer recomendaciones óptimas de terapia. En conclusión, los resultados de esta investigación confirman la relación inversa entre la concentración baja de colesterol total y la evolución desfavorable en pacientes con IC avanzada; además, revela que esta asociación también está presente en pacientes con IC de etiología no isquémica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/89032

14 - El Tratamiento Intensivo de la Aterosclerosis Asintomática Podría Prevenir la Aparición de Fibrilación Auricular

Heeringa J, Van der Kuip D, Wittteman J y colaboradores

Archives of Internal Medicine 167(4):382-387, Feb 2007

El infarto de miocardio (IM) es un fuerte predictor de fibrilación auricular (FA), en especial en hombres. En pacientes con IM, la lesión miocárdica –con frecuencia en asociación con insuficiencia cardíaca– contribuye con el inicio de la FA; sin embargo, se desconoce si la presencia de aterosclerosis coronaria sin infarto de miocardio también causa este trastorno. A nivel subclínico, la enfermedad vascular aterosclerótica puede provocar lesión del tejido miocárdico mediante la reducción gradual del flujo circulatorio a los tejidos auriculares debido a isquemia o infarto, con apoptosis prematura de los miocitos, reemplazo por tejido fibroso y posterior facilitación de procesos de reentrada. Los resultados de estudios en los que se analizó la histopatología de las muestras de tejido auricular apoyan el papel de la aterosclerosis en la patogenia de la FA.

Por otro lado, los resultados de estudios que examinaron la relación entre la FA y las manifestaciones cardíacas de la aterosclerosis, como el angor en ausencia de IM y el estrechamiento de arterias coronarias demostrado mediante angiografía sin lesión manifiesta del miocardio, son contradictorios. Los ensayos basados en documentación angiográfica de la enfermedad arterial coronaria también se encuentran limitados por la naturaleza selectiva de la población evaluada. Además, no es factible ni ético aplicar esta metodología en estudios poblacionales a gran escala. Un buen indicador de la enfermedad vascular aterosclerótica sistémica es un índice no invasivo de aterosclerosis que emplea ecografía, grosor miointimal y placas, que presenta correlación con el riesgo de accidente cerebrovascular e IM.

Sólo un ensayo poblacional, el *Cardiovascular Health Study*, informó sobre la asociación entre aterosclerosis y riesgo de FA. En ese trabajo no se hallaron correlaciones significativas entre dos mediciones de aterosclerosis generalizada –grosor miointimal carotídeo e índice tobillo-brazo– y el riesgo de FA.

Los autores del presente artículo realizaron un análisis poblacional del estudio Rotterdam, en el que investigaron las asociaciones entre el grosor miointimal y las placas de las arterias carótidas extracraneales, medido por ecografía, y el riesgo de FA en sujetos asintomáticos durante una mediana de seguimiento de 7.5 años.

El estudio Rotterdam tuvo un diseño poblacional, prospectivo y de cohorte, y su objetivo fue determinar la aparición y progresión de enfermedades crónicas junto con los factores de riesgo asociados en pacientes de edad avanzada, especialmente enfermedades neurológicas en el ámbito de la geriatría, patologías cardiovasculares, del aparato locomotor y oftalmológicas. Los participantes, de 55 años o más, eran habitantes de Ommoord, un suburbio de Rotterdam. Fueron incluidos 77.7% de los individuos. Entre 1990 y 1993, los participantes fueron entrevistados en sus hogares y 7 151 fueron examinados en el centro de investigación para la obtención de mediciones de base. Las reevaluaciones se llevaron a cabo entre 1993 y 1994 y entre 1997 y 1999.

Para la evaluación de la FA, se realizaron electrocardiogramas (ECG) al inicio y durante las visitas de seguimiento. Todos los participantes fueron seguidos desde el ingreso al estudio hasta la fecha de aparición de la FA, el fallecimiento, la pérdida del seguimiento o la finalización del estudio, el 1 de enero de 2000. El 99.1% de la población en estudio completó el seguimiento hasta enero de 2000.

Se realizó evaluación del grosor de la pared de la arteria carótida común por ecografía, la bifurcación y la arteria carótida interna. Se midió el grosor miointimal (GMI) de la arteria carótida común, en una longitud de 1 cm proximal al bulbo carotídeo. También se validaron y promediaron las paredes anterior y posterior en las arterias carótidas comunes derecha e izquierda. Los promedios del lado derecho e izquierdo fueron sumados y divididos por 2. Se definió como placa al ensanchamiento focal de la íntima media en relación con los segmentos adyacentes, con protrusión hacia la luz de material calcificado a la combinación de material calcificado y no calcificado. Se obtuvo el puntaje de la placa mediante la cuantificación de los sitios con placa visible y su división por el número total de sitios con placa visible mediante ecografía. El resultado se multiplicó por 6, el número máximo de sitios. La puntuación comprendió valores entre 0 y 6.

Mediante un cuestionario computarizado se obtuvo información respecto del estado de salud y la historia clínica. Se realizaron mediciones de laboratorio, que incluyeron colesterol total. La diabetes mellitus fue definida por el empleo de fármacos o nivel de glucemia al azar o posterior a una carga de glucosa de 220 mg/dl o mayor.

Fueron incluidos en el estudio 4 407 pacientes, cuyo ECG se había obtenido al inicio junto con la evaluación ecográfica. De éstos, no se obtuvo información en 182 y 215 pacientes respecto del GMI y las placas carotídeas. En cuando a las mediciones de las covariables, faltaron datos en 1.5% para la hipertensión y 2% para el índice de masa corporal. Los participantes con datos faltantes de las covariables fueron excluidos de los análisis.

Se identificaron 269 nuevos casos de FA (6.1%) durante una mediana de seguimiento de 7.5 años. De ellos, 44 casos (16.4%) fueron identificados mediante ECG en el centro de investigación (n = 38) o por el mismo método antes que por los dos otros.

Luego de efectuar los ajustes por edad y sexo, se hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre el GMI y las placas carotídeas y el riesgo de FA. Las relaciones fueron más fuertes para los cuartiles superiores del GMI y la mayor gravedad de las placas carotídeas.

En las mujeres, las asociaciones entre las mediciones de la aterosclerosis y el riesgo de FA fueron positivas y

estadísticamente significativas y reflejaron una relación dosis-respuesta. En los hombres, esta relación aumentó en los cuartiles mayores del GMI, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. En este grupo tampoco se observó asociación entre las placas carotídeas y el riesgo de FA. Cuando se repitieron los análisis luego de excluir los casos nuevos de FA que se presentaron luego de un IM (n = 13), las correlaciones no fueron diferentes. Los riesgos asociados con el GMI y las placas carotídeas fueron 33% y 19%, respectivamente.

Este estudio poblacional mostró que la aterosclerosis se asoció con nuevos casos de FA en sujetos sin antecedente de enfermedad arterial coronaria. Los resultados sugieren que la aterosclerosis puede ser un factor causal en la etiología de la FA, aun en ausencia de enfermedad coronaria manifiesta.

Las asociaciones entre GMI y riesgo de FA fueron más débiles en el sexo masculino que en el femenino y no se observó asociación entre placas carotídeas y FA en los hombres. Los autores no pueden explicarlo en forma completa; sin embargo, señalan que los hombres con aterosclerosis más grave pueden haber fallecido por enfermedad cardiovascular antes del ingreso al presente estudio o antes de la aparición de la FA.

Una hipótesis señaló que la aterosclerosis reduce—en forma gradual o abrupta— el aporte sanguíneo al nodo sinusal y los tejidos auriculares, que afecta la transmisión auricular del impulso eléctrico y la contracción auricular normal. El flujo reducido puede provocar fibrosis y cicatrización microscópica de la pared auricular, con áreas de conducción menor o nula. Las zonas auriculares con menor velocidad de conducción favorecen los mecanismos de reentrada, lo que puede derivar en FA. De por sí, la isquemia puede disminuir el período refractario y reducir la velocidad de conducción y, potencialmente, facilitar los procesos de reentrada y el inicio de la FA. Estas hipótesis han sido respaldadas por varios estudios patológicos y experimentales.

Además, se ha postulado que la arteria del nodo sinusal desempeña un papel esencial en la sincronización de numerosos sitios de automatismo dentro del nodo sinusal. La disfunción o rigidez de esta arteria puede conducir a la reducción de la estabilidad del ritmo.

En pacientes de edad avanzada, la FA se tornará progresivamente más importante, dado que su prevalencia aumenta en forma marcada con la edad. Además, la FA se asocia con morbilidad y mortalidad considerables, aumento de las internaciones y de los gastos en salud.

Según los autores, los hallazgos del presente estudio sugieren que el efecto de la aterosclerosis sobre la aparición de la FA puede ser mayor que lo considerado habitualmente. Además, destacan que el tratamiento de la enfermedad vascular aterosclerótica y sus factores de riesgo en la población general y el tratamiento intensivo de los sujetos con niveles más altos de aterosclerosis pueden contribuir a la disminución de la incidencia de FA, con la consiguiente reducción del impacto y los costos de la enfermedad. Los riesgos de 33% del GMI y de 19% de las placas carotídeas sugieren que el tratamiento preventivo de la aterosclerosis puede resultar en la reducción considerable de los casos de FA en la población.

El presente estudio poblacional y prospectivo mostró que las mediciones de aterosclerosis generalizada predicen el inicio de la FA en sujetos sin enfermedad arterial coronaria manifiesta. Los hallazgos sugieren que el tratamiento intensivo de la enfermedad vascular aterosclerótica—aun en individuos asintomáticos— puede contribuir a la prevención de la FA.

15 - Actualización Terapéutica del Síndrome de Marfan

Yetman A

American Journal of Cardiovascular Drugs
7(2):117-126, 2007

El síndrome de Marfan (SM) es una alteración hereditaria del tejido conectivo que involucra principalmente los sistemas cardiovascular, ocular y esquelético. Este síndrome es relativamente frecuente, con una prevalencia estimada de 1 cada 3 000 a 5 000 personas, y se debe a una mutación en el gen *FBN1*, localizado en el cromosoma 15, que codifica una glucoproteína denominada fibrilina 1. No se halla descrita una asociación entre el sitio de la mutación y el fenotipo clínico, con la excepción del SM neonatal, una forma grave de la enfermedad.

Debido, al menos en parte, a las diversas mutaciones genéticas específicas de cada familia, el diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente clínico y, de acuerdo con los criterios de Gante, se requiere la participación de tres sistemas diferentes. Las alteraciones esqueléticas son las más conocidas y constituyen la causa más frecuente de derivación.

El SM es una causa importante de muerte súbita. Las manifestaciones cardiovasculares de este síndrome son numerosas e incluyen dilatación aórtica y sus complicaciones, disección, ruptura e insuficiencia aórtica. Otras manifestaciones cardiovasculares incluyen prolapso de la válvula mitral (PVM) e insuficiencia mitral (IM), arritmias ventriculares y supraventriculares, y deterioro en las funciones sistólica y diastólica. El PVM se presenta en el 88% de los pacientes y la IM asociada en el 48%. La incidencia de dilatación aórtica es superior al 80%. Previamente a la recomendación de cirugía profiláctica temprana, la incidencia de complicación aórtica (disección o ruptura) era superior al 48%, con un 13% adicional de muerte súbita. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a regurgitación o a disfunción miocárdica primaria se da en el 13% de los pacientes. Los factores de riesgo clínico para disección aórtica incluyen el sexo femenino, la dilatación generalizada de toda la aorta ascendente, antecedentes familiares de complicaciones aórticas, tamaño de la raíz aórtica y embarazo.

El tratamiento más efectivo para prevenir la muerte súbita es el reemplazo quirúrgico de la raíz aórtica antes de que se produzca su disección. La farmacoterapia tiene el objetivo de disminuir la progresión de la dilatación y, de este modo, demorar la necesidad de la intervención quirúrgica.

En tanto que los medicamentos usados inicialmente tendían a reducir la fuerza contráctil sobre la pared aórtica debilitada, las estrategias más recientes se dirigen a restaurar la estructura celular normal antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Existen trastornos en la capa media y del endotelio en pacientes con SM. Con respecto a la capa media, actualmente se acepta que el término "necrosis quística de la media" no es correcto debido a que no se observan quistes en ésta y la necrosis es un hallazgo raro. En el SM, las conexiones de fibrilina son normales en el nacimiento, pero se pierden gradualmente con el transcurso del tiempo. En asociación con la pérdida de estas conexiones se constatan hallazgos histológicos de apoptosis en las células musculares lisas vasculares (CMLV). Se considera que estas células desempeñan un papel fundamental en la formación del aneurisma.

Se ha observado que la aorta de pacientes con SM tiene un incremento en la expresión de los receptores AT_2 de la angiotensina. Su estimulación conduce a la muerte de las CMLV. Se ha comunicado que la angiotensina II produce un aumento en la expresión del factor transformador del crecimiento beta (TGF-beta), que media la respuesta local a la

angiotensina II por medio de los efectores conocidos como proteínas Smad. Recientemente se informó que el TGF-beta cumple un papel importante en el daño vascular y no vascular en estos pacientes.

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son un grupo de enzimas proteolíticas involucradas en la producción de "necrosis quística de la media", con formación de aneurismas, tanto en pacientes con SM o sin él. Se halló una expresión aumentada de MMP en áreas de CMLV en especímenes quirúrgicos provenientes de pacientes con SM. Tanto el TGF-beta como las MMP actúan bajo la influencia de la angiotensina II. La infusión de angiotensina condujo a la formación de aneurisma junto a un incremento de la expresión de las MMP.

Se ha comunicado que el endotelio es funcionalmente anormal en estos pacientes. Si bien no se definió si este trastorno es primario o secundario a la alteración en la capa media. La angiotensina II desempeña un papel importante en la modulación de la función endotelial, tanto desde el punto de vista estructural, con inducción de la apoptosis celular, como desde el punto de vista funcional mediante la limitación de la disponibilidad del óxido nítrico.

Las alteraciones hemodinámicas incluyen el aumento de la rigidez de la pared aórtica y la reducción de su distensibilidad. Estos hallazgos ya se presentan en la niñez y predicen dilatación aórtica significativa. El efecto del envejecimiento sobre el tono vascular parece ser más marcado en estos pacientes, con mayor discrepancia entre pacientes ancianos con SM y sin esta patología. Se comunicó que la magnitud del tono aórtico es un predictor poderoso de disección aórtica, tanto en la población joven como anciana. Se ha recomendado que se investigue la distensibilidad aórtica en forma anual para ayudar a la estratificación de riesgo. El incremento en la rigidez vascular aumenta la onda refleja del pulso desde la periferia, lo que produce mayor estrés sobre la porción proximal de la aorta ascendente. El objetivo del tratamiento es reducir esta rigidez, con lo que disminuiría el riesgo de complicaciones.

Si bien se estima que los betabloqueantes brindan protección contra las complicaciones aórticas como consecuencia de la reducción de la dp/dt , no existe información que apoye este mecanismo propuesto. Resulta interesante destacar que el primer estudio de betabloqueantes en seres humanos concluyó que el propranolol no necesariamente protege contra la disección ni detiene la progresión de la dilatación cuando ya está presente la necrosis quística de la media. Se arribó a esta conclusión debido a que el 20% de los pacientes murieron como consecuencia de la disección a pesar del tratamiento médico. En 1996, Shores y col. publicaron los resultados de un estudio en el cual no encontraron diferencias significativas en los criterios de valoración entre los controles y quienes recibieron propranolol. Sin embargo, el fármaco redujo la frecuencia de dilatación aórtica en un seguimiento a 10 años. Como resultado de ese estudio, los betabloqueantes se convirtieron en el tratamiento principal en niños y adultos con SM en muchos centros de atención. A la fecha, no existen estudios controlados, prospectivos y a doble ciego de betabloqueantes en pacientes con SM.

En total, siete estudios investigaron los efectos de estos fármacos sobre las propiedades elásticas de la aorta en pacientes con SM. Los resultados fueron contradictorios: uno demostró un efecto beneficioso en la distensibilidad, tres comunicaron un efecto adverso y los otros tres informaron efectos mixtos, con un subgrupo de pacientes con mejoría hemodinámica y otro subgrupo con efectos hemodinámicos adversos. La falta de adhesión al tratamiento como consecuencia de los efectos adversos puede afectar la medición de la evolución clínica. En vista del concepto actual respecto de las alteraciones histológicas de la aorta, no sería sorprendente

que los betabloqueantes no otorguen protección adecuada contra la dilatación y la disección.

La indicación más definida de estas drogas se da en las mujeres durante el embarazo. De los pocos agentes antihipertensivos, tanto el propanolol como el metoprolol se consideran relativamente seguros y sin efectos teratogénicos. El mayor riesgo de disección aórtica en mujeres embarazadas se da durante el tercer trimestre y en los períodos preparto y posparto.

Los betabloqueantes aún desempeñan un papel fundamental en la estabilización médica de los pacientes con disección aórtica aguda. En adultos con disección, la presión sistólica se debe mantener por debajo de 120 mm Hg, y se debe alcanzar durante los primeros 20 minutos, mediante el uso de un betabloqueante (en general, esmolol) y un vasodilatador. Se estima que esta combinación disminuye la tensión de corte, además de controlar la presión.

Muchos consideran los bloqueantes cálcicos como tratamiento de segunda línea, luego de los betabloqueantes, para la prevención de las complicaciones aórticas, si bien no se cuenta con datos clínicos que apoyen su utilización en el SM. A pesar de la falta de información que sustente su empleo, algunos bloqueantes cálcicos, como las dihidropiridinas, pueden desempeñar un papel en el tratamiento médico de estos pacientes. Por ejemplo, la amlodipina es un potente vasodilatador capaz de restablecer los niveles de óxido nítrico tras la depleción producida por la angiotensina II.

Los mecanismos de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son múltiples e incluyen inhibición de la conversión de angiotensina I en angiotensina II, inhibición de la hidrólisis de la quinina, disminución de la expresión del TGF- β y reducción de la fosforilación de la Smad2. Teóricamente, todos esos efectos deberían beneficiar a los pacientes con SM. Se sabe que esta clase de drogas tienen acción tanto a nivel de la capa media como a nivel endotelial, debido a que la angiotensina II es un determinante principal de la estructura vascular.

La administración de un IECA, pero no de un bloqueante del receptor, produjo efectos favorables a nivel de las CMLV en cultivos de capa media de aorta de pacientes con SM que ya tenían patología aórtica.

Se ha comunicado que en el tejido aórtico existe un predominio de los receptores AT₂, lo que crea el interrogante acerca de si un IECA sería más beneficioso que un bloqueante del receptor AT₁. Los IECA disminuyen el TGF- β , lo que desempeña un papel fundamental en la patología vascular y no vascular del SM. A pesar de este razonamiento teórico, los datos clínicos sobre el efecto de estos inhibidores en el crecimiento aórtico de estos pacientes son limitados. Un estudio prospectivo que incluyó 58 participantes comparó los betabloqueantes con los IECA; los pacientes que recibieron IECA tuvieron un índice más bajo de rigidez aórtica que los tratados con betabloqueantes, con menor incidencia de dilatación de la raíz aórtica. Este es el primer estudio de farmacoterapia en pacientes con SM que comunica una tasa de crecimiento aórtica negativa.

No se cuenta con estudios clínicos sobre los bloqueantes del receptor tipo 1 de la angiotensina II en esta patología; en cambio, existe información nueva de que estas drogas son capaces de prevenir la dilatación aórtica progresiva en un modelo murino de SM.

Hasta el presente no se ha dilucidado si los pacientes con SM deben comenzar con tratamiento médico al momento del diagnóstico, aunque no exista patología cardiovascular evidente. Existe información que sugiere que la iniciación de la farmacoterapia produce mayores beneficios clínicos.

Luego del reemplazo de la raíz aórtica, el tratamiento médico debe continuar, dado el riesgo de dilatación y disección de la aorta nativa restante. Se comunicó que los betabloqueantes

tienen efecto adverso sobre la hemodinamia aórtica luego del reemplazo, lo que sugiere que se debe considerar alguno de los tratamientos alternativos mencionados anteriormente.

El tratamiento de la insuficiencia mitral secundaria a PVM puede ser beneficioso, fundamentalmente en aquellos pacientes con dilatación o disfunción ventricular. Se ha publicado que los IECA disminuyen la insuficiencia en este grupo de pacientes. No hay información sobre los antagonistas de los receptores de la angiotensina.

Los IECA disminuirían la gravedad de la insuficiencia aórtica y la dilatación ventricular asociada. No se ha estudiado el papel de los antagonistas del receptor. Tampoco existe información sobre el tratamiento médico de la insuficiencia aórtica en pacientes con SM. Respecto de las arritmias ventriculares, tanto los IECA como los betabloqueantes mostraron disminuir la dispersión del QT y de las arritmias ventriculares en pacientes con disfunción ventricular. Otras estrategias a considerar son la amiodarona, el cardiodesfibrilador implantable o las intervenciones quirúrgicas sobre la válvula mitral.

En resumen, se han producido avances en la farmacoterapia utilizada para evitar o prevenir la morbilidad o mortalidad en pacientes con SM. Los betabloqueantes ya no son la única opción disponible para el tratamiento. El bloqueo de la angiotensina, ya sea mediante la inhibición de la angiotensina II o a través del bloqueo del receptor, podría ser una estrategia promisoriosa.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resic.php/91196

16 - Relación entre el Suplemento con Ácido Fólico y el Grosor de la Pared Carotídea

Fernández Miranda C, Yebra M, Gómez de la Cámara A y colaboradores

International Journal of Cardiology 118(3):345-349, Jun 2007

El espesor de la íntima-media de la carótida (EIMC) se asocia con varios factores de riesgo cardiovascular y es un predictor de enfermedad coronaria y cerebrovascular. Por otro lado, el incremento de los niveles plasmáticos de homocisteína constituye un factor de riesgo independiente de aterotrombosis. La enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) tiene un papel importante en el metabolismo de la homocisteína. La mutación frecuente MTHFR 677TT (sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677) produce una disminución de la actividad enzimática y, cuando los niveles de folato son bajos, esta mutación se asocia con hiperhomocisteinemia y mayor incidencia de eventos trombóticos.

Los niveles bajos de folato han sido relacionados con mayor riesgo de aterosclerosis, lo que se atribuye, en parte, a niveles elevados de homocisteína. Sin embargo, en un estudio reciente la deficiencia de folato se asoció con EIMC independientemente de la presencia de hiperhomocisteinemia. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto del tratamiento con ácido fólico sobre la evolución del EIMC en pacientes con enfermedad coronaria y niveles de homocisteína de 9 $\mu\text{mol/l}$ o mayores.

Se incluyeron 137 pacientes consecutivos con enfermedad coronaria, definida por antecedente de infarto agudo de miocardio o angina con estenosis mayor del 50% de una o más arterias coronarias principales. Los criterios de exclusión fueron edad de 80 años o más, nivel de homocisteína menor de 9 $\mu\text{mol/l}$, deficiencia de vitamina B₁₂, deterioro de la función renal, enfermedad maligna, tratamiento con vitaminas y antecedente de endarterectomía carotídea.

Los participantes fueron asignados en forma aleatoria a un grupo de tratamiento con 2.5 mg/día de ácido fólico

(grupo A = 68 pacientes) o a otro sin este tratamiento (grupo B = 69 pacientes); el seguimiento fue de 3 años. En total, 7 sujetos del grupo A y 6 del grupo B no completaron el estudio. En todos los pacientes se registró la edad, sexo, índice de masa corporal, hábito de fumar, diabetes, hipertensión, medicación recibida, niveles de homocisteína, folato, vitamina B₁₂, creatinina, proteína C-reactiva, lipoproteínas y EIMC. Estas mediciones se realizaron al ingreso y luego de los 3 años de tratamiento. El polimorfismo MTHFR C677T se determinó al ingreso. El EIMC se calculó como el promedio de 6 mediciones en un sector distal de 10 mm de la arteria carótida común derecha e izquierda (3 mediciones por cada una).

No se observaron diferencias significativas entre los grupos al ingreso. El EIMC fue mayor en 19 pacientes (7 en el grupo A y 12 en el B), con niveles bajos de folato (menor o igual a 6 ng/ml). Durante el seguimiento, los niveles de homocisteína disminuyeron en el grupo A, en tanto que no se observaron cambios en el B. Como se esperaba, los niveles de folato aumentaron en el grupo A y no en el B. El EIMC no se incrementó en ninguno de los grupos. Los niveles de creatinina aumentaron en el grupo B. No se observaron otras diferencias bioquímicas entre los grupos.

En siete integrantes del grupo A con niveles bajos de folato el EIMC tendió a disminuir; los cambios promedio de este último difirieron significativamente con respecto a los pacientes del mismo grupo con niveles elevados de folato. En 12 pacientes del grupo A con la mutación MTHFR 677TT se observó una disminución significativa del EIMC. Se registró una mayor prevalencia de nivel bajo de folato basal y cambios mayores del EIMC con respecto a otros pacientes del mismo grupo sin esta mutación. Un análisis de regresión lineal en sujetos del grupo A mostró una tendencia a la asociación entre los cambios en el EIMC y la mutación MTHFR 677TT. Sin embargo, cuando se compararon los cambios del EIMC en pacientes con la mutación tratados o no tratados, no se hallaron diferencias significativas.

Durante el seguimiento, siete sujetos presentaron eventos cardiovasculares no fatales: cinco padecieron angina con una estenosis coronaria nueva mayor del 50% en una o más arterias, uno sufrió un infarto y otro un accidente cerebrovascular. Del total de eventos, 3 ocurrieron en el grupo A y 4 en el B.

En este estudio, el EIMC basal fue mayor en los pacientes con bajos niveles de folato. El valor umbral utilizado en esta investigación fue menor o igual a 6 ng/ml. Se consideró déficit moderado cuando el nivel se ubicó entre 3 y 6 ng/ml e importante cuando fue inferior a 3 ng/ml.

Se observó que el tratamiento con ácido fólico disminuyó la concentración de homocisteína. El EIMC no presentó cambio alguno en ninguno de los dos grupos; pero en los sujetos pertenecientes al grupo A que tenían un nivel de folato basal bajo, el EIMC tendió a disminuir.

Se ha demostrado que el tratamiento con vitamina B (ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆) reduce la progresión de la placa carotídea, si bien sólo se cuenta con dos estudios que analizaron el efecto de esas vitaminas sobre la progresión del EIMC. Las investigaciones mencionadas comunicaron una reducción significativa del EIMC en sujetos tratados con estas vitaminas y una progresión en aquellos que no las recibieron. Los resultados del presente trabajo fueron diferentes, pero los pacientes recibieron sólo ácido fólico debido a que todos tenían niveles normales de vitamina B₁₂ y el período de seguimiento fue más prolongado.

En este estudio, el análisis univariado mostró una asociación entre la mutación MTHFR 677TT y la disminución del EIMC en pacientes tratados con ácido fólico. Sin embargo, el análisis multifactorial sólo identificó una tendencia a esta asociación, probablemente relacionada con el escaso número de pacientes con esta mutación.

Se informó una disminución del EIMC luego del tratamiento con estatinas, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas cálcicos. Todos los pacientes participantes en este estudio recibían estatinas y un alto porcentaje de ellos al menos una de las otras drogas, sin diferencias entre los grupos respecto de la medicación recibida. El hecho de que todos estuvieran medicados con algunos de esos fármacos puede explicar la ausencia de progresión en el EIMC, independientemente de que esta progresión sea más acentuada en pacientes con enfermedad coronaria.

En pacientes con enfermedad coronaria tratados con estatinas y con niveles normales de vitamina B₁₂ no se observó progresión del EIMC durante un seguimiento de 3 años. El tratamiento con ácido fólico bajó los niveles de homocisteína y el EIMC disminuyó en pacientes con la mutación MTHFR 677TT.

 Información adicional en www.sicsalud.com/dato/resic.php/91343

17 - Escaso Impacto Oxidativo en Pacientes con Enfermedad Coronaria durante el Paro Cardiopléjico/Reperusión

Milei J, Forcada P, Ambrosio G y colaboradores

Cardiovascular Research 73(4):710-719, Mar 2007

La reintroducción de sangre al corazón sometido a isquemia puede inducir estrés oxidativo debido a la formación de radicales de oxígeno y otras especies reactivas de oxígeno (ERO), que puede derivar en lesión celular. Durante la cirugía cardíaca, el corazón es mantenido en paro durante un tiempo sustancial, seguido de reperusión. Debido a que esta condición es análoga a la reperusión posisquémica, ha surgido el interés por la posible lesión mediada por ERO durante la intervención. La prevención de este fenómeno puede mejorar la protección miocárdica durante la cirugía y la evolución. No obstante, a pesar de los resultados promisorios obtenidos en modelos animales, los estudios clínicos con antioxidantes en la cirugía cardíaca han aportado resultados conflictivos. Esto podría derivar de la caracterización incompleta del fenómeno en los seres humanos, que puede conducir al diseño inadecuado de estrategias antioxidantes.

La formación de ERO durante la reperusión posisquémica inicia una sucesión compleja de eventos. Durante la cirugía cardíaca, luego de la cardioplejía y durante la reperusión, se forman ERO, demostrado por la medición directa de radicales y de la liberación cardíaca de glutatión, un marcador de oxidación. No obstante, mientras que estos hallazgos demuestran claramente la exposición a la oxidación, no necesariamente causan lesión. El glutatión forma parte de un mecanismo endógeno antioxidante. Si persiste el proceso oxidativo o si éste se intensifica aparece la oxidación de constituyentes lipídicos de las membranas, que afecta la función de las organelas celulares y, por último, deriva en la lesión ultraestructural. Esta secuencia de eventos ha sido documentada en modelos experimentales, aunque son escasas las pruebas de la presencia de este fenómeno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Por ello, los autores realizaron un estudio en el que examinaron la relación entre la aparición de estrés oxidativo, la peroxidación de membranas lipídicas y las pruebas ultraestructurales de lesión tisular irreversible en el corazón de pacientes con enfermedad



Información adicional en www.sicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

cardíaca isquémica crónica, sometidos a isquemia/reperusión en la cirugía cardíaca.

Fueron incluidos 24 pacientes consecutivos programados para cirugía electiva de derivación coronaria en el Hospital Francés, Buenos Aires. Los criterios de inclusión abarcaron angor estable (> 3 meses) inducido por el ejercicio, estenosis igual o mayor de 70% de la arteria coronaria descendente anterior izquierda y al menos otro vaso mayor, fracción de eyección > 40% y síndrome coronario agudo (> 4 semanas). Fueron excluidos los individuos con enfermedad valvular o bajo tratamiento con alopurinol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o drogas antioxidantes.

El día 0, los pacientes fueron examinados y sometidos a electrocardiograma y evaluación de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI) mediante angiografía con radionucleidos. En caso necesario, se ajustó el tratamiento. Los 20 días posteriores a la visita de inclusión fueron internados y se repitieron el examen clínico, el electrocardiograma y la angiografía con radionucleidos. Se interrumpió el tratamiento con betabloqueantes. Diez días posteriores a la cirugía, se repitieron el examen clínico y la angiografía. Luego de la esternotomía, la derivación cardiopulmonar se realizó bajo hipotermia leve (32°C a 33°C). Después del clampeo aórtico, se logró el paro cardíaco mediante la infusión intraaórtica de 500 ml de solución cardiopléjica fría de St Thomas (4°C) a una presión de 80 mm Hg. Se empleó la arteria mamaria interna izquierda para revascularizar la arteria coronaria descendente anterior izquierda y se utilizaron injertos de vena safena para las lesiones de la arteria coronaria circunfleja o derecha. Luego de la finalización de los injertos, se retiró el clampeo aórtico y se reperfundió el corazón. En forma simultánea se tomaron muestras de sangre del seno coronario y de la línea arterial, antes del clampeo y 5 y 20 minutos luego de la reperusión para análisis bioquímicos. También se tomaron biopsias de la pared anterior del VI cerca del ápex, inmediatamente antes de la inducción del paro cardíaco y 10 minutos después de la reperusión. El sitio de biopsia presentaba motilidad normal y ausencia de tejido cicatrizal. Las muestras fueron fijadas para visualizar con microscopio electrónico u homogeneizadas para el estudio bioquímico. Se midió la concentración de creatina quinasa (CK) MB en sangre periférica antes de la cirugía, 4 horas después de la reperusión y en los 4 días posquirúrgicos. Además, se determinó vitamina E (alfa-tocoferol), ubiquinona (ubiquinol-10) y glutatión. Respecto de la peroxidación lipídica, se determinaron por fluorometría los compuestos con 2 grupos carbonilo producidos por la oxidación de lípidos como sustancias reactivas con ácido tiobarbitúrico (TBARS) en tejidos homogeneizados o muestras de plasma.

Sobre la base de los resultados de peroxidación lipídica, los investigadores extendieron los análisis a biopsias obtenidas en un estudio concomitante realizado en Nápoles, Italia. En este ensayo, fueron incluidos 8 pacientes con enfermedad valvular mitral o aórtica con necesidad de reemplazo valvular, ausencia de pruebas angiográficas de estenosis coronaria y función normal del VI. Los datos de este estudio se emplearon para abordar el tema de peroxidación preferencial de organelas celulares.

Los pacientes fueron revascularizados con eficacia. El clampeo aórtico duró en promedio 40.9 ± 11.9 minutos. La concentración plasmática de CK-MB aumentó de 2.4 UI/l a 11.5 UI/l ($p < 0.01$) en las 4 horas posteriores a la cirugía y descendió a 6.5 UI/l hacia el cuarto día. Dos pacientes fallecieron, uno por infarto de miocardio, 24 horas posteriores a la cirugía, y otro por mediastinitis luego de 28 días. Ambos fueron excluidos de los análisis.

El procedimiento quirúrgico tuvo efectos modestos y transitorios sobre la función cardíaca. Antes de la isquemia, la concentración de glutatión fue similar en la sangre arterial sistémica y en la del seno coronario (0.7 y 0.8 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente). Durante la reperusión, la concentración de glutatión en la sangre del seno coronario aumentó significativamente (1.8 $\mu\text{mol/l}$); por lo tanto, se

produjo una liberación transcárdica neta de glutatión (diferencia positiva entre la concentración venosa menos la arterial) a los 5 minutos de la reperusión, que persistió luego de 20 minutos.

Antes del paro cardíaco, las TBARS en sangre arterial sistémica promediaron los 3.7 $\mu\text{mol/l}$. La concentración en la sangre venosa del seno coronario fue levemente menor que en la sangre arterial (3.3 $\mu\text{mol/l}$), lo que señala una tendencia a extracción cardíaca de peróxidos lipídicos, compatible con metabolismo por la aldehído-deshidrogenasa y aldosa-reductasa mitocondriales. Cinco minutos luego de la reperusión, la concentración de TBARS fue similar en la sangre arterial que ingresaba al corazón y en el seno coronario (3.1 $\mu\text{mol/l}$); por lo tanto, no se observó liberación cardíaca neta. Esto persistió 20 minutos después de la reperusión.

La concentración cardíaca de ubiquinol disminuyó > 30% por efecto de la isquemia/reperusión, de 144.5 nmol/g en biopsias tomadas antes del paro cardíaco a 97.6 nmol/g, 10 minutos posteriores a la reperusión ($p < 0.05$). La concentración de alfa-tocoferol no se modificó, con un promedio de 42.6 nmol/g en las biopsias previas a la isquemia y 46.7 nmol/g en las posteriores a la reperusión posisquémica.

Las TBARS promediaron 0.99 nmol/mg proteína en biopsias tomadas antes del paro cardiopléjico y 0.92 nmol/mg proteína verificadas 10 minutos después de la reperusión ($p = \text{NS}$). Por tanto, no se documentó incremento de la peroxidación lipídica en el extracto cardíaco. No se observó aumento de TBARS luego de la reperusión posisquémica en el homogenato tisular completo en ninguna fracción subcelular.

Respecto de la microscopía electrónica, la arquitectura intracelular del miocito estuvo preservada en las biopsias preisquémicas. En ocasiones, se observó edema citosólico e intermiofibrilar leve. Las mitocondrias mostraron signos mínimos o ausentes de edema. El paro cardiopléjico no se asoció con alteraciones morfológicas sustanciales. La estructura miocárdica y vascular general se mantuvo preservada. Las biopsias de reperusión mostraron predominantemente áreas con edema intermiofibrilar y disminución de los depósitos de glucógeno, mientras que las mitocondrias presentaron lesión leve a moderada. En algunas áreas se observó edema mitocondrial moderado con disminución de la matriz mitocondrial y separación de las crestas, hipercontracción leve de sarcómeros y dilatación de túbulos T. Ocasionalmente, se detectó edema mitocondrial masivo y alteraciones miofibrilares. Las modificaciones graves fueron infrecuentes, y la alteración estructural completa y la lisis nuclear, extremadamente escasas. En general, el puntaje de lesión no mostró diferencias entre las biopsias preisquémicas y de reperusión (1.7 frente a 1.8).

En el presente estudio, los pacientes con enfermedad cardiovascular sometidos a cirugía cardíaca presentaron procesos de oxidación a nivel cardíaco durante la reperusión luego del paro cardiopléjico. No obstante, este fenómeno no afectó las membranas cardíacas ni se tradujo en lesión ultraestructural considerable, tampoco se asoció con deterioro de la función cardíaca. Estos datos demuestran que en la reperusión no se produce lesión oxidativa de importancia. La magnitud de esta lesión podría ser leve bajo las condiciones de la cirugía cardíaca. Los autores observaron liberación transcárdica de glutatión durante la reperusión, aunque señalan que esto podría ser simplemente una indicación de la exposición a ERO. Los antioxidantes endógenos constituyen otro mecanismo de defensa. En los pacientes del presente estudio, las concentraciones cardíacas de ubiquinol disminuyeron durante la reperusión, hecho compatible con el concepto de que los antioxidantes endógenos son consumidos durante la destoxicación oxidativa. Este hallazgo confirma que el corazón se halla expuesto a ERO.

Los autores investigaron la peroxidación lipídica a nivel cardíaco; para ello, midieron los peróxidos en la sangre que ingresaba al corazón y en el seno coronario. No observó liberación cardíaca de peróxidos lipídicos y las biopsias no mostraron peroxidación lipídica de las membranas u organelas de las células cardíacas.

En conjunto, la falta de liberación de peróxidos lipídicos, la ausencia de incremento de la peroxidación de las membranas y la concentración preservada del antioxidante alfa-tocoferol ligado a membranas señalan que la oxidación no se tradujo en modificación oxidativa de las estructuras celulares.

Por otra parte, la isquemia subletal puede preconditionar el corazón, es decir, hacerlo más tolerante a la isquemia/reperusión. Por lo tanto, el corazón de los pacientes con enfermedad isquémica crónica podría estar preconditionado y, así, ser más resistente a una lesión inducida por paro cardiopléjico/reperusión.

En conclusión, si bien se observa oxidación durante la cirugía de derivación coronaria en pacientes con enfermedad isquémica crónica, el estrés oxidativo sobre el corazón podría no progresar a lesión irreversible.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/90324

18 - Efectos sobre la Sobrevida a Largo Plazo del Levosimendán en Comparación con Dobutamina en la Insuficiencia Cardíaca

Mebazaa A, Nieminen M, Kivikko M y colaboradores

JAMA 297(17):1883-1891, May 2007

La insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ICAD) es una causa frecuente de internación en todo el mundo, con una morbimortalidad sustancial, cuyo tratamiento no está bien establecido. En general, se utilizan diuréticos y vasodilatadores y, en los casos de hipoperfusión periférica, pueden requerirse drogas con efecto inotrópico positivo como dobutamina o milrinona. Los agentes inotrópicos positivos mejoran la hemodinamia y los síntomas al incrementar el monofosfato de adenosina cíclico intracelular en el corazón con insuficiencia, pero se asociaron con mayor riesgo de muerte y otros eventos cardiovasculares.

El levosimendán es un agente farmacológico que ejerce efectos inotrópicos positivos mediante la unión con la troponina C cardíaca de manera dependiente del calcio, con sensibilización de los miofilamentos a este elemento. Además, tiene propiedades vasodilatadoras debido a la facilitación de la apertura de los canales de potasio dependientes del trifosfato de adenosina y sus efectos antiisquémicos. En los estudios clínicos, el levosimendán aumentó el gasto cardíaco, disminuyó las presiones de llenado y se asoció con reducción de los síntomas cardíacos, el riesgo de muerte y de hospitalización. A diferencia de otras drogas inotrópicas positivas, las acciones principales del levosimendán son independientes de las interacciones con los receptores beta adrenérgicos. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del tratamiento a corto plazo de las infusiones de levosimendán o dobutamina por vía intravenosa sobre la sobrevida a largo plazo en pacientes con ICAD.

El estudio *Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE)* fue un ensayo sobre sobrevida realizado en pacientes con ICAD, aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y multicéntrico, efectuado en 75 centros de Austria, Finlandia, Francia, Alemania, Israel, Letonia, Polonia, Rusia y el Reino Unido. El estudio incorporó pacientes de 18 años o más internados por ICAD, con fracción de eyección del 30% o menos dentro de los 12 meses previos, que requirieron apoyo inotrópico por vía intravenosa o vasodilatadores y presentaban al menos uno de los siguientes síntomas o signos al ingreso: 1) disnea en reposo o ventilación mecánica para la ICAD, 2) oliguria no secundaria a hipovolemia, 3) presión capilar pulmonar en cuña de 18 mm Hg o más o índice cardíaco de 2.2 l/min por m² o menos.

El ensayo comparó la eficacia y seguridad del levosimendán y la dobutamina, ambos administrados por vía intravenosa. La aleatorización se realizó en una relación 1:1. Los pacientes fueron divididos al azar para recibir de modo a doble ciego una infusión de levosimendán por vía intravenosa y placebo de dobutamina en el grupo de levosimendán, o dobutamina y placebo para levosimendán en el grupo de dobutamina. Se administró una dosis de carga de levosimendán (12 µg/kg) o placebo del mismo fármaco por 10 minutos, seguido por una infusión (0.1 µg/kg por minuto) durante 50 minutos; la tasa se aumentó a 0.2 µg/kg por minuto por 23 horas según tolerancia. La infusión de dobutamina o de placebo para el mismo agente se inició a una tasa de 5 µg/kg por minuto y se aumentó de acuerdo con el criterio del investigador a una tasa máxima de 40 µg/kg por minuto. La infusión se mantuvo según se consideró clínicamente apropiado (mínimo 24 horas) y se disminuyó de acuerdo con la evolución clínica del paciente.

Se midieron los niveles plasmáticos de péptido natriurético de tipo B (PNB) después de 1, 3 y 5 días. La hospitalización o el fallecimiento se registraron para un lapso de 180 días. En caso de necesitarse apoyo inotrópico adicional durante el período de estudio, la intención fue mantener el diseño a ciego y readministrar a los pacientes la droga asignada originalmente, aunque la imposibilidad de lograrlo no se consideró una violación al protocolo.

El criterio principal de valoración fue la mortalidad total a los 180 días de la aleatorización; en tanto que los criterios secundarios de valoración comprendieron la mortalidad total a los 31 días, el cambio en los niveles de PNB entre el inicio y las 24 horas, el número de días con vida y fuera del hospital durante los 180 días, el cambio en la disnea evaluada por el participante a las 24 horas, la evaluación completa del paciente a las 24 horas y la mortalidad cardiovascular a los 180 días.

Para determinar la seguridad, los efectos adversos se recabaron durante 31 días luego de la administración inicial de la droga en estudio y durante todas las readministraciones de los agentes, a ciego.

En cuanto a la metodología estadística, el análisis de sobrevida se basó en la aleatorización de los participantes según el principio por intención de tratar. Las curvas acumulativas de sobrevida se construyeron como gráficos de tiempo hasta el evento por los métodos de Kaplan-Meier y las diferencias se evaluaron en búsqueda de la significación por el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox, con el tratamiento como la única covariable. El modelo de Cox también se utilizó para examinar las interacciones potenciales de tratamiento por subgrupo. El análisis por subgrupo se llevó a cabo para evaluar la influencia de las características iniciales preespecificadas sobre la diferencia en la sobrevida entre los pacientes del grupo de levosimendán y dobutamina. Las características iniciales preespecificadas correspondieron a sexo, edad, antecedentes de insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio en la internación inicial, nivel sérico de creatinina, oliguria, uso de betabloqueantes, utilización de bloqueantes del receptor de angiotensina II o de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, disnea en reposo y ventilación mecánica para la ICAD. La comparación de las variables categóricas, como la valoración de la disnea, la evaluación total por parte del paciente y el número de días con vida fuera del hospital se llevó a cabo por la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Se calcularon los *hazard ratios* (HR), con los intervalos de confianza del 95% (IC). Los cambios en los niveles de PNB se analizaron por la prueba de Kruskal-Wallis. Las comparaciones entre los grupos terapéuticos para las tasas de incidencia de los efectos adversos se efectuaron mediante la prueba exacta de Fisher y la media del cambio con respecto al inicio de otras variables se realizó por el análisis de covarianza. Se consideró

estadísticamente significativo un valor de p de 0.05 o menos.

Un total de 1 327 pacientes internados por ICAD fue aleatorizado entre marzo de 2003 y diciembre de 2004 al grupo de levosimendán ($n = 664$) o dobutamina ($n = 663$) y fueron incluidos en el análisis de eficacia. De la población por intención de tratar, 1 320 participantes (660 en cada grupo) recibieron la droga en estudio y formaron parte del análisis de seguridad. Los participantes asignados al grupo de levosimendán o de dobutamina fueron similares respecto de sus características demográficas y clínicas antes del tratamiento y las medicaciones utilizadas concomitantemente. Los pacientes presentaron niveles aumentados de PNB y la gran mayoría ($n = 1 171$, 88%) tuvo antecedentes de ICAD.

Después de la primera hora, que comprendió la dosis de carga, el levosimendán se infundió a una velocidad media de 0.2 (desvío estándar [DE]: 0.02) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 23.4 (DE: 2.9) horas, mientras que la dobutamina se infundió a una velocidad media de 5.9 (DE: 2.6) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 39.3 (DE: 44.4) horas. Durante el período de 180 días, 102 (< 8%) pacientes (48 del grupo de levosimendán y 54 del grupo de dobutamina) recibieron en forma ciega la readministración de la droga en estudio. Durante el mismo período, 75 (11%) de los participantes tratados con levosimendán recibieron dobutamina ($n = 72$) o levosimendán ($n = 3$) en un diseño de tipo abierto, mientras que 79 (12%) del grupo de dobutamina fueron tratados con el mismo agente ($n = 74$) o levosimendán ($n = 5$) en un diseño de tipo abierto.

La mortalidad total a los 180 días fue del 26% ($n = 173$) en el grupo de levosimendán y del 28% ($n = 185$) en el grupo de dobutamina (HR: 0.91; IC: 0.74-1.13; $p = 0.40$). El análisis de la mortalidad total a los 31 días y la mortalidad por causa cardiovascular a los 180 días tampoco mostró diferencias entre los grupos de tratamiento.

Los niveles plasmáticos de PNB disminuyeron más en el grupo de levosimendán que en el de dobutamina a las 24 horas y a los 3 y 5 días ($p < 0.001$). Los restantes criterios secundarios de valoración también fueron similares entre los grupos terapéuticos.

En el análisis de subgrupos, el antecedente de insuficiencia cardíaca al inicio influyó sobre la diferencia entre los grupos a los 31 días ($p = 0.05$ para la interacción), pero no a los 180 días. A los 31 días, en el 88% de los sujetos con antecedentes de insuficiencia cardíaca se verificó una tendencia hacia menor riesgo de muerte en el grupo de levosimendán en comparación con el de dobutamina. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardíaca (12%), se produjo un incremento en el riesgo en el primer grupo mencionado.

Los valores de presión arterial sistólica y diastólica disminuyeron inicialmente más en el grupo de levosimendán que en el de dobutamina. Luego del cese de las infusiones de las drogas en estudio, estas diferencias se atenuaron. La frecuencia cardíaca aumentó más en el primer grupo que en el segundo y permaneció elevada a los 5 días. En comparación con los pacientes tratados con dobutamina, aquellos que recibieron levosimendán tuvieron menor probabilidad de presentar insuficiencia cardíaca (17% *versus* 12.3%, respectivamente, $p = 0.02$) y mayores posibilidades de tener fibrilación auricular (6.1% *versus* 9.1%, $p = 0.05$), hipopotasemia (5.9% *versus* 9.4%, $p = 0.02$) y cefaleas (4.7% *versus* 8.3%, $p = 0.01$) durante los 31 primeros días luego de la administración de la droga en estudio.

Según los investigadores, el estudio SURVIVE es el primer ensayo prospectivo y aleatorizado que evaluó la sobrevida a largo plazo en pacientes con ICAD. Los resultados demostraron que no hubo diferencias significativas entre los grupos tratados con levosimendán y dobutamina en la mortalidad total a los 31 y 180 días después de la infusión de la droga en estudio, a pesar de la disminución inicial significativa en los niveles de PNB

en los pacientes que recibieron levosimendán en comparación con aquellos tratados con dobutamina durante 5 días. Según los autores, estos hallazgos pueden estar relacionados con la breve duración del tratamiento, un efecto selectivo del levosimendán en subgrupos específicos o la ausencia de una verdadera diferencia entre las drogas. Es necesaria la realización de más estudios para distinguir entre estas posibilidades.

En conclusión, el levosimendán no redujo en forma significativa la mortalidad total a los 31 y 180 días en comparación con la dobutamina en pacientes con ICAD.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/90531

19 - Importancia de los Niveles de Triglicéridos Posprandiales en el Riesgo Cardiovascular

Bansal S, Buring J, Ridker P y colaboradores

JAMA 298(3):309-316, Jul 2007

La controversia sobre el papel de los triglicéridos respecto del riesgo cardiovascular refleja en parte que, debido a la relación inversa entre triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), el ajuste por HDLc atenúa la relación entre nivel de triglicéridos y enfermedad cardiovascular. Un segundo aspecto de esta controversia radica en que las normas actuales recomiendan realizar la extracción de sangre para medir el perfil lipídico con un período de ayuno de 8 a 12 horas. Debido a que la concentración de triglicéridos en plasma puede aumentar sustancialmente luego de la comida, los niveles en ayunas evitan la variabilidad asociada con la ingesta y brindan una estimación más estable del riesgo. Sin embargo, los lípidos posprandiales pueden tener un papel importante en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares, dado que los triglicéridos posprandiales, ricos en lipoproteína remanente, pueden penetrar en el endotelio, ubicarse en el espacio subendotelial y contribuir a la formación de las células espumosas.

Para establecer la importancia del estado de ingesta al medir los niveles de triglicéridos, en este estudio se evaluó la asociación entre los niveles en ayunas y posprandiales con la incidencia de eventos cardiovasculares en un grupo de mujeres sanas, independientemente de los factores de riesgo tradicionales y de los niveles de otros lípidos y de los marcadores de resistencia a la insulina.

El grupo de evaluación se obtuvo de las participantes del *Women's Health Study*, un estudio aleatorizado de aspirina y vitamina E para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares y cáncer en mujeres de 45 años o más. Se contó con una muestra sanguínea en 27 939 de las participantes de este estudio. Las mujeres que habían ingerido la última comida 8 horas o más antes de la extracción integraron el grupo en ayunas ($n = 20 118$), en tanto que las que habían ingerido alimentos dentro de un período menor de 8 horas antes de la extracción integraron el grupo posprandial ($n = 6 391$); fueron excluidas del análisis las mujeres cuyo momento de la última comida no se pudo establecer ($n = 1 430$).

Se consideró un parámetro compuesto de eventos cardiovasculares de infarto de miocardio (IAM) no fatal confirmado, ACV isquémico no fatal, revascularización coronaria o muerte cardiovascular. En las participantes con más de un evento cardiovascular, sólo se consideró para este análisis el primero de ellos. Los datos de seguimiento sobre morbilidad estuvieron disponibles en el 97.2% de los casos y sobre mortalidad, en el 99.4%.

La mediana de los niveles de triglicéridos en el grupo en ayunas fue de 115 (81 a 169) mg/dl, en tanto que en el posprandial fue de 133 (93 a 196) mg/dl. Las mujeres de ambos grupos con

mayores niveles de triglicéridos tuvieron, significativamente, mayor probabilidad de presentar otros factores de riesgo cardíacos y marcadores de síndrome metabólico. Sin embargo, al compararse con las participantes en ayunas y posprandiales no se observaron diferencias significativas en el consumo de alcohol, frecuencia de ejercicio, colesterol total, HDLc, índice de masa corporal (IMC), PCR de alta sensibilidad o hemoglobina glucosilada. El grupo posprandial era levemente más joven, con menor incidencia de hipertensión y menores niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) respecto del grupo en ayunas. Durante un promedio de 11.4 años de seguimiento, 1 001 participantes experimentaron un primer evento cardiovascular (276, IAM no fatal; 265, ACV isquémico; 628, revascularizaciones coronarias, y 163, muerte cardiovascular), con una incidencia total de eventos de 3.46 por 1 000 personas/año de seguimiento.

En el análisis univariado de incidencia de eventos y luego del ajuste por edad, presión arterial, tabaquismo y utilización de terapia hormonal, tanto los niveles de triglicéridos en ayunas como posprandiales estuvieron estrechamente asociados con los eventos cardiovasculares (modelo 1). Entre las participantes en ayunas, la asociación entre niveles de triglicéridos y eventos cardiovasculares se redujo sustancialmente con el ajuste por los niveles de colesterol total y de HDLc (modelo 2) y por indicadores de resistencia a la insulina (diabetes, IMC y PCR) (modelo 3). En contraste, los niveles posprandiales mantuvieron una asociación estrecha con eventos cardiovasculares en todos los modelos ajustados.

La inclusión de otros factores de confusión potenciales, como el consumo de alcohol, ejercicio y el nivel de hemoglobina glucosilada, no modificó sustancialmente estos resultados. La utilización del LDLc en lugar del colesterol total produjo resultados similares. Debido a que se informó que el empleo de tratamiento hormonal aumentó los niveles de triglicéridos en un 20%, se realizó un análisis en el subgrupo de mujeres que no utilizaban hormonas; los resultados fueron similares. El estado de ayunas no se asoció con riesgo de eventos cardiovasculares en el análisis univariado o en los modelos ajustados.

En el análisis estratificado por el tiempo posprandial, las mujeres que habían ingerido alimentos entre 2 y 4 horas antes de la extracción presentaron la asociación más fuerte entre nivel de triglicéridos y eventos cardiovasculares, la cual fue atenuándose con el transcurso del tiempo desde la última comida. Los triglicéridos medidos dentro de las 2 horas de la ingesta no tuvieron asociación con riesgo cardiovascular.

Se repitió el análisis estratificado por el nivel de HDLc, debido a que se comunicó que éste elimina o modifica sustancialmente la relación de los niveles de triglicéridos con la enfermedad vascular.

En participantes con nivel normal de HDLc (igual o mayor de 50 mg/dl), sólo los niveles elevados de triglicéridos posprandiales estuvieron asociados independientemente con eventos. Los niveles elevados de triglicéridos en ambos grupos incrementaron el riesgo en mujeres con HDLc por debajo del valor umbral de 50 mg/dl, pero la magnitud de este efecto fue mayor en el grupo posprandial. No se halló interacción multiplicativa de significación entre triglicéridos y HDLc entre las participantes de ambos grupos.

Se observó que los niveles más elevados de triglicéridos posprandiales estuvieron estrechamente asociados con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares futuros, independientemente de los factores de riesgo cardíacos basales, niveles de otros lípidos y marcadores de resistencia a la insulina. En contraste, los niveles de triglicéridos en ayunas mostraron una leve asociación independiente con eventos cardiovasculares. Las asociaciones fueron particularmente estrechas entre las participantes a quienes se les había realizado la extracción sanguínea entre 2 y 4 horas después de la ingesta; la relación se debilitó según un período de tiempo mayor hasta la extracción.

Hay varias explicaciones biológicas posibles para esta asociación. Un aumento posprandial de los niveles de triglicéridos refleja un mayor pico o un retraso en el *clearance* de triglicéridos, que puede asociarse con una acumulación de lipoproteínas remanentes aterogénicas. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la aterosclerosis es, al menos en parte, "un fenómeno posprandial".

Mientras la relación entre triglicéridos posprandiales y eventos cardiovasculares persistió luego del ajuste por varios marcadores de resistencia a la insulina, incluidos diabetes, HDLc, presión sanguínea, IMC y PCR, cabe la posibilidad de que parte del efecto observado de los niveles posprandiales de triglicéridos se deban a componentes residuales no medidos del síndrome metabólico.

La presente observación, que demuestra fuertes diferencias entre los niveles de triglicéridos posprandiales y en ayunas en términos de pronóstico del riesgo vascular, puede contribuir a explicar la falta de consistencia de estudios sobre triglicéridos realizados previamente. La ecuación de Friedewald para el cálculo de LDLc por empleo de los niveles lipídicos en ayunas, y la noción de mayor confiabilidad de esta medición, han llevado a las normas nacionales a recomendar el registro del perfil lipídico en ayunas para establecer el riesgo cardiovascular. Sin embargo, al destacar las mediciones en ayunas, la asociación entre triglicéridos plasmáticos y riesgo vascular pudo haberse subestimado sistemáticamente. Varios estudios prospectivos demostraron una asociación independiente entre niveles de triglicéridos posprandiales y enfermedad cardiovascular.

Los resultados de este trabajo sugieren que los niveles de triglicéridos posprandiales pueden tener mayor importancia que los obtenidos en ayunas para la evaluación del riesgo cardiovascular. Esta hipótesis es compatible con el concepto que refiere que la aterosclerosis es una alteración posprandial.

El empleo de niveles de triglicéridos posprandiales en la evaluación del riesgo tiene varias ventajas potenciales para la práctica médica. La mayor parte del día transcurre en un estado que no es el de ayunas, dado que pueden pasar hasta 12 horas para que los triglicéridos retornen al nivel basal. Si los triglicéridos posprandiales son biológicamente activos en la aterogénesis, la medición de los niveles en ayunas puede dar una idea inadecuada del riesgo vascular. Los resultados de este estudio sugieren que los niveles posprandiales son indicadores más exactos del riesgo cardiovascular.

Además, el valor de los triglicéridos medidos entre 2 y 4 horas luego de la ingesta de una comida sugiere que es necesaria una "prueba de tolerancia a los triglicéridos" con el uso de una comida estandarizada, análoga a la curva de tolerancia a la glucosa, como un indicador potencial de un estado metabólico que predisponga a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Este estudio, señalan los expertos, puede tener importancia para el modelo y conducción de estudios clínicos que evalúan las medicaciones que reducen el nivel de triglicéridos. Hasta el momento, casi todos los estudios clínicos sobre agentes farmacológicos tienen como criterio de inclusión los niveles de triglicéridos en ayunas. Sin embargo, si el nivel en el estado de ayunas no es el mejor marcador para evaluar la aterogenicidad asociada con la hipertrigliceridemia, es posible que esos estudios se hayan centralizado en la población equivocada. En contraste, algunos estudios previos mostraron el beneficio de varias clases de drogas sobre los niveles elevados de triglicéridos posprandiales. De esta forma, y a partir de la información presentada en este trabajo, los criterios futuros de evaluación de estudios de reducción de triglicéridos podrían considerar la inclusión de participantes por los niveles de triglicéridos posprandiales, más que por los niveles en ayunas.