



Volumen 12, Número 3, Enero 2004

## Resúmenes SIIC

### ● ESTUDIAN LA RELACION ENTRE TABAQUISMO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

San Diego, EE.UU.

El riesgo cardiovascular atribuible al tabaco aumenta en relación directa con la cantidad de cigarrillos que se fuma por día y con la duración del hábito. El riesgo no parece reducirse en sujetos que fuman cigarrillos "menos" tóxicos

**Progress in Cardiovascular Disease** 46(1):11-29 Jul 2003

*Autores:*

Burns DM

*Institución/es participante/s en la investigación:*

University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, EE.UU.

*Título original:*

Epidemiology of Smoking-Induced Cardiovascular Disease

*Título en castellano:*

Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular Inducida por el Tabaquismo

#### Introducción

El tabaquismo es una causa importante de enfermedad cardiovascular (ECV) y se considera que cada año ocasiona aproximadamente unas 140 000 muertes prematuras por ECV.

Asimismo, influye sobre otros factores de riesgo cardiovascular, esencialmente en el nivel de lípidos en sangre. El riesgo atribuible al cigarrillo persiste aun después de realizar la corrección según la presencia de otros factores de riesgo y el efecto adverso del tabaco sobre la salud coronaria se comprueba aun en sujetos con bajos niveles de colesterol en sangre.

En relación con los principales factores de riesgo, el cigarrillo parece ejercer un efecto multiplicador. Los resultados de diversas investigaciones muestran que los factores de riesgo cardiovascular interactúan entre sí de manera tal que el riesgo final es mayor al esperable por la suma de los riesgos de los parámetros por separado.

El tabaquismo es causa de enfermedad vascular periférica, aneurisma de aorta, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. El riesgo difiere según el territorio arterial: es mayor a nivel de extremidades inferiores e inferior en términos de accidente cerebrovascular (ACV). En el caso de enfermedad coronaria y de aneurisma de aorta, el riesgo es intermedio. El tabaquismo influye en la formación de las placas de ateroma y en la trombosis. En esta revisión, el autor comenta aspectos que han motivado controversia, con la finalidad de comprender mejor la influencia adversa de este hábito.

### **Arteriosclerosis**

El tabaquismo ejerce un papel causal en la aparición de las lesiones ateroscleróticas en varios lechos vasculares e influye en la formación de trombos en regiones afectadas, lo cual precipita la aparición de síndromes agudos.

La mayoría de los estudios *post mortem* y angiográficos revelaron una asociación entre el cigarrillo y la presencia de arteriosclerosis en aorta con una clara relación entre dosis y efecto. Algunas investigaciones también encontraron una asociación positiva entre el hábito de fumar y las lesiones coronarias. Sin embargo, los estudios prospectivos de mortalidad fueron contradictorios en este sentido.

Una investigación anatomopatológica en sujetos de 15 a 34 años que fallecieron por situaciones traumáticas reveló que el tabaquismo se asocia con arteriosclerosis de la aorta abdominal aun en individuos sin dislipemia. Asimismo, se constató que el cigarrillo se acompaña de mayor fibrosis de la íntima del vaso en aorta y con estrías grasas en las arterias coronarias pero, en este estudio, la relación entre tabaquismo y enfermedad coronaria fue menor. En otro ensayo, sin embargo, los sujetos fumadores tuvieron más frecuentemente lesiones avanzadas en coronarias en comparación con individuos no fumadores. El tabaquismo también se asoció con mayor riesgo angiográfico de arteriosclerosis coronaria. La evidencia sugiere que el tabaquismo se correlaciona más con la exacerbación y precipitación de lesiones agudas que con el origen de enfermedad vascular.

### **Estimación del riesgo**

El riesgo de ECV atribuible al cigarrillo puede analizarse en varias formas. En estudios de población se ha visto que el riesgo de ECV en fumadores es del doble o más alto. En términos de ECV, sin embargo, cuanto mayor es el índice de enfermedad en la población control, es menor el riesgo relativo (RR), fenómeno que distorsiona el riesgo verdadero. Un efecto similar puede ocurrir cuando los datos se analizan según la edad. En el *American Cancer Society Cancer Prevention Study II* (CPS II), los RR fueron más altos en sujetos más jóvenes y declinaron en personas de más edad, lo cual puede dar la impresión de que el efecto desfavorable del cigarrillo desciende en individuos de más edad o que es más bajo en ancianos fumadores.

El cálculo del índice de exceso de muerte (índice de mortalidad en fumadores menos el índice de muerte en los sujetos que nunca fumaron) podría ser un parámetro más preciso. Este índice parece ser un mejor marcador de la realidad: el tabaquismo es un problema importante en pacientes fumadores de edad avanzada y la magnitud del efecto negativo aumenta -y no desciende- con la edad.

**Riesgo de ECV y de otras patologías asociadas con el cigarrillo: Edad de comienzo** En función de los datos del CPS II se analizó el índice de exceso de muerte por edad en fumadores en relación con ECV, cáncer de pulmón, ACV y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La ECV es la patología asociada con el tabaco en la cual el exceso de muerte es evidente más precozmente. De hecho, por debajo de los 45 años, la ECV es la causa dominante de mayor mortalidad por tabaquismo. En cáncer de pulmón, el índice aumenta notablemente luego de los 50 años mientras que el exceso de mortalidad por EPOC atribuible al hábito casi se limita a la séptima y octava décadas de la vida. El RR de muerte por ACV entre sujetos fumadores se eleva sustancialmente en los jóvenes (RR de 4 a 5).

A medida que aumenta la edad y en función de que se eleva el índice en la población general, el RR en fumadores respecto de los no fumadores declina, con lo cual se atenúa el índice de exceso de riesgo.

### **Enfermedad coronaria**

#### **Número de cigarrillos fumados por día**

El tabaquismo aumenta el riesgo de ECV y el efecto se observa aun en personas que fuman menos de 5 cigarrillos por día (CPD). Los estudios prospectivos de mortalidad realizados en las

décadas del '60 y del '70 mostraron un claro incremento de la mortalidad por ECV en relación con el incremento del consumo de CPD. Sin embargo, los resultados de estudios más recientes parecen indicar que el riesgo se eleva en forma proporcional al consumo de CPD, hasta aproximadamente 25 CPD. A partir de esa cantidad, el riesgo parece mantenerse relativamente constante. En cambio, otras investigaciones sugieren que el riesgo se eleva proporcionalmente con el número de CPD hasta 40.

Las personas que fuman más CPD tienen un nivel mayor de cotinina o de carboxihemoglobina en plasma. Empero, cuando se estudian individuos que fuman gran cantidad de cigarrillos, la concentración de estos marcadores no aumenta en forma proporcional. Además existe una gran variabilidad en la concentración de cotinina en sujetos que fuman igual cantidad de CPD. De hecho, la dosis de nicotina puede variar según la forma de fumar. Los hallazgos en conjunto sugieren que la cantidad de CPD no es el mejor parámetro para reflejar exposición, más aun si se tienen en cuenta los nuevos productos que se promocionan por tener menor contenido de nicotina. Los resultados discordantes entre estudios pueden explicarse en parte por lo impreciso que es el parámetro de CPD.

### **Duración del hábito**

No siempre se constató una relación sustancial entre el riesgo de ECV y la duración del hábito, aun cuando se controlan otros factores de riesgo. La posibilidad de que la duración no influya considerablemente en el riesgo de ECV podría avalar el concepto de que el efecto principal del tabaco es promover trombosis aguda en vasos con estenosis. En cambio, si el cigarrillo promueve arteriosclerosis es esperable que el riesgo aumente en relación directa con la duración del hábito. No obstante, la estimación de la contribución independiente de la edad y de la duración del tabaquismo son difíciles de integrar en los modelos de variables múltiples. Sin embargo, los estudios del CPS -que abarcaron cada uno más de un millón de hombres y mujeres- mostraron un incremento en el riesgo de ECV en relación con mayor duración del hábito, por debajo de los 70 años en casi todos los grupos etarios.

### **Edad**

Este punto es particularmente importante porque podría revelar si los fumadores de edad avanzada se benefician con el abandono del hábito. El *Framingham Heart Study* y otras investigaciones similares sugirieron que las personas de edad avanzada que fuman no tendrían mayor riesgo de ECV. Sin embargo, el análisis de probabilidad proporcional en los individuos de más de 65 años mostró un ligero incremento del riesgo. Cuando se evaluaron otras poblaciones de fumadores de edad avanzada se comprobó un aumento significativo del RR de ECV en aquellos que continuaban con el hábito. Más aun, la diferencia absoluta en el riesgo entre fumadores y quienes nunca habían fumado fue mayor en comparación con individuos más jóvenes. Un seguimiento de 2 674 sujetos de 65 a 74 años también mostró que los fumadores que dejan de fumar tienen índice de mortalidad por ECV más bajo respecto de los que siguen fumando.

### **Cese del hábito**

El riesgo de infarto de miocardio y de muerte por ECV es más bajo en los que fumaban previamente en comparación con los que continúan fumando aun después del ajuste según otros factores de riesgo. El riesgo parece mantenerse alto durante más de una década después de su cesación. En pacientes con antecedente de infarto de miocardio o con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada, los que dejan de fumar tienen un índice significativamente más bajo de reinfarcto y el descenso del riesgo ya es evidente en el primer año de no fumar. El *Multiple Risk Factor Intervention Trial* fue una investigación de 7 años destinada a mejorar el nivel de colesterol, descender la presión arterial y promover el cese del tabaquismo. La mortalidad por ECV fue 11.4% más baja en el grupo asignado a intervención especial, con lo cual se demostró la importancia de abandonar el hábito.

### **Mujeres**

Las mujeres tienen menor incidencia de ECV pero el tabaquismo se asocia con mayor riesgo de infarto de miocardio y de muerte por ECV. El aumento absoluto del riesgo es semejante al de hombres que fuman. Por su parte, el *Nurses Health Study* mostró que el tabaquismo es una causa

independiente de ECV y que el riesgo ajustado por edad aumenta en relación con el número de CPD. El exceso absoluto -aunque no el RR- fue mayor en las fumadoras de más edad y en enfermas con mayor número de factores de riesgo de ECV. Aunque el riesgo desciende al dejar el hábito, se necesitan entre 10 y 14 años para que llegue al nivel que se registra en las personas que nunca fumaron.

### **Raza**

Las personas afroamericanas tienen menor incidencia y prevalencia de ECV que las de raza blanca pero la mortalidad luego de la aparición de ECV es mayor, particularmente en jóvenes. El riesgo en afroamericanos fumadores es particularmente elevado respecto del de otros grupos. De hecho, el tabaquismo es un factor establecido de riesgo tanto en hombres como en mujeres afroamericanos y aumenta en la medida que se eleva el número de CPD hasta 25. En poblaciones hispánicas y asiáticas, el cigarrillo también representa un factor de riesgo importante de ECV.

### **Tendencias en el tiempo**

El índice de muerte por ECV ha declinado desde 1960 hasta la fecha y la información del estudio Framingham sugiere que más de la mitad de dicha reducción es atribuible a modificaciones favorables en los factores de riesgo, incluso en el hábito de fumar. Los dos estudios prospectivos de mortalidad (CPS I, 1959-1965, y CPS II, 1982-1988) mostraron una disminución sustancial en el índice nacional de mortalidad por ECV en fumadores y no fumadores, lo cual indica que otros factores han contribuido con el efecto observado. En otras palabras, los hallazgos de ambos estudios sugieren que el riesgo absoluto de morir por ECV descendió en las últimas décadas aun en quienes siguieron fumando, probablemente como consecuencia de la modificación favorable de otros tantos factores de riesgo.

### **Seudoefecto en la reducción de la mortalidad**

Varias investigaciones parecieron revelar una mortalidad hospitalaria por infarto agudo de miocardio paradójicamente más baja entre fumadores. Sin embargo, el efecto puede ser atribuible a diferencias en las características de riesgo entre ambas poblaciones, esencialmente a la edad en el momento del infarto.

De hecho, los fumadores pueden tener el primer infarto de miocardio una década antes que los que no fuman. Asimismo, una investigación en 999 sujetos con infarto de miocardio no reveló diferencias en la mortalidad a 30 días en fumadores y no fumadores al tener en cuenta la edad, las características basales, la frecuencia de terapia trombolítica y los procedimientos coronarios invasivos. Otro estudio en Australia confirmó la ausencia del efecto presuntamente paradójico del tabaquismo. En conjunto, la evidencia indica que los sujetos que fuman tienen mayor mortalidad por ECV, expresada en infarto o en muerte súbita.

### **Cigarrillos con bajo contenido de alquitrán**

Los estudios epidemiológicos que evaluaron el impacto de los cigarrillos con filtro o con bajo contenido de nicotina han dado resultados contradictorios. La interpretación de los hallazgos es difícil porque los fumadores que optan por ciertos tipos de cigarrillos también suelen adoptar conductas más saludables en otros aspectos. Sin embargo, también es posible que los sujetos que eligen cigarrillos "menos tóxicos" fumen más CPD para mantener constante el nivel de nicotina. En forma global, la información disponible indica que no se ha registrado una disminución considerable en el riesgo de enfermedad, atribuible a la introducción de estos cigarrillos.

### **Muerte súbita**

Varias investigaciones epidemiológicas revelaron que el RR de muerte súbita es mayor en fumadores que en no fumadores. El cese del tabaquismo se asoció con reducción de la muerte por arritmia en sujetos con disfunción ventricular izquierda luego del infarto de miocardio.

### **Evolución posquirúrgica**

El tabaquismo en el momento de la cirugía predice menor supervivencia a largo plazo en sujetos sometidos a procesos de revascularización coronaria, incluso en personas de 75 años en el momento de la intervención. El fumar luego de la cirugía de derivación también se correlaciona con mayor riesgo de infarto de miocardio, angioplastia y angina. Dejar el hábito atenúa este

aumento del riesgo.

### **ACV**

Los fumadores tienen mayor riesgo de ACV y de mortalidad por enfermedad cerebrovascular aun después del control según otros factores de confusión. En un estudio de seguimiento a 20 años se constató mayor riesgo de mortalidad por ACV en pacientes fumadores y mayor riesgo aun en relación con la cantidad de CPD.

Un metaanálisis de 32 estudios encontró un RR global de ACV de 1.5 con diferencias según el tipo de ACV (infarto cerebral, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea con RR de 1.9, 0.7 y 2.9, respectivamente). El RR también se modificó con la edad: 2.9 en personas de menos de 55 años, 1.8 en pacientes de 55 a 74 años y 1.1 en enfermos de 75 años o más.

El riesgo desciende luego de los dos años de abandonado el hábito y a los 5 años se aproxima al de los fumadores. El espesor de la capa íntima y media de carótida se asocia con ACV y parece representar un marcador subclínico de enfermedad cerebrovascular.

El tabaquismo se asocia con aumento de dicho parámetro; en varios estudios se observó una relación directa con la cantidad de CPD en enfermos con hipertensión o sin ella, en mujeres posmenopáusicas y en pacientes con hiperlipemia.

### **Aneurisma de aorta**

Los estudios de mortalidad mostraron categóricamente un aumento de la mortalidad por aneurisma de aorta (AA) entre fumadores. El riesgo aumenta según el número de CPD. Aun después del ajuste según diversos factores de riesgo, los estudios mostraron asociación entre el tabaquismo y la prevalencia de AA según ecografía, en hombres y mujeres. Asimismo, el seguimiento de enfermos con la patología mostró que el cigarrillo se acompaña de mayor expansión de la lesión vascular. En una investigación hubo relación con el nivel de cotinina en sangre aunque no con la cantidad de CPD, lo cual indica que éste no es el mejor parámetro de evaluación.

### **Enfermedad vascular periférica**

El tabaquismo y la diabetes son factores conocidos de riesgo de enfermedad vascular periférica con una fuerte relación entre dosis y respuesta, aun después del ajuste según otros factores de riesgo. En un estudio en 8 000 varones sin ECV ni síntomas de claudicación intermitente, el tabaquismo duplicó el riesgo de la patología al cabo de 5 años de observación. El estudio Framingham también reveló mayor riesgo de patología vascular periférica en hombres y mujeres fumadores. Un estudio transversal de Australia mostró que el tabaquismo es el responsable del 32% de los casos de enfermedad vascular periférica.

El hábito complica aun más la evolución de la vasculopatía en pacientes diabéticos y se asocia con mayor riesgo de oclusión arterial tardía en sujetos que siguen fumando después de la cirugía.

### **Pipas y cigarros**

Los sujetos que sólo han fumado pipa y cigarros tienen menos riesgo de enfermedades asociadas con el tabaquismo. Sin embargo, ambos tienen las mismas sustancias tóxicas presentes en el cigarrillo. El menor riesgo puede atribuirse a que las personas que fuman pipa y cigarros tienden a no inhalar el humo, con lo cual se reduce la exposición a las sustancias tóxicas, comenta por último el experto.

## **COMPARAN LA EVOLUCION CARDIOVASCULAR CON DISTINTOS ESQUEMAS ANTIHIPERTENSIVOS**

Sydney, Australia

El tratamiento con cualquiera de las drogas antihipertensivas más usadas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mayores; en la mayor parte de los casos, cuanto mayor el descenso de la presión arterial, mayor el beneficio

**The Lancet** 362:1527-1535 Nov 2003

*Autores:*

Turnbull F, Neal B, Algert C y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

The George Institute for International Health, University of Sydney, Sydney, Australia

*Título original:*

[Effects of Different Blood-Pressure-Lowering Regimens on Major Cardiovascular Events: Results of Prospectively-Designed Overviews of Randomised Trials]

*Título en castellano:*

Efectos de Distintos Tratamientos Antihipertensivos sobre Eventos Cardiovasculares Mayores: Resultados de Revisiones Diseñadas en Forma Prospectiva de Estudios Aleatorizados

### **Introducción**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el mundo entero. A su vez, se estima que las dos terceras partes de los accidentes cerebrovasculares (ACV) y la mitad de los infartos obedecen a hipertensión arterial (HA).

Numerosas investigaciones demostraron el beneficio del control adecuado de la presión arterial en la reducción del riesgo pero no se estableció con precisión cuál es el mejor esquema terapéutico en este sentido. Sin embargo, esta información es crucial, ya que si se demuestra que una droga es levemente mejor que otra, el efecto a nivel de salud pública podría ser sustancial, dado que con la primera se evitarían cientos de eventos cardiovasculares por año.

La falta de datos definitivos se debe a la heterogeneidad de los estudios en la selección de los pacientes, en la definición de evolución y en el objetivo del tratamiento, en términos de presión arterial.

El *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration* se estableció con la finalidad de realizar revisiones sistemáticas para investigar el efecto de diferentes esquemas antihipertensivos en la evolución cardiovascular. Los resultados de la primera serie de revisiones se publicaron en 2000. El primer metaanálisis mostró mayor beneficio con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del calcio (AC) respecto del placebo. Sin embargo, no brindó información comparativa entre los distintos esquemas de tratamiento activo, objetivo de esta revisión.

### **Métodos**

Los estudios analizados debían incluir pacientes asignados en forma aleatoria a una droga antihipertensiva o placebo o a distintas terapias activas. Las investigaciones incluidas debían tener planificado un seguimiento de al menos 1 000 paciente/años en cada grupo de aleatorización. Los pacientes estudiados debían presentar hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, patología vascular periférica, ACV o enfermedad renal. En cambio no se evaluaron estudios que seleccionaron sujetos en virtud de otras afecciones (infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca) porque formaron parte de otros metaanálisis.

En el estudio actual se efectuaron revisiones separadas de esquemas con IECA *versus* placebo; tratamiento con AC y placebo; terapias destinadas a distinta reducción de la presión arterial; antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y placebo; IECA *versus* diuréticos o betabloqueantes (BB); AC y diuréticos o BB e IECA *versus* AC. Las variables predefinidas de evolución incluyeron: ACV, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, eventos cardiovasculares importantes, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa.

## Resultados

Se evaluaron 29 trabajos que abarcaron 162 341 enfermos. Nueve estudios con 25 711 pacientes y 3 548 eventos compararon IECA o AC *versus* placebo y cinco con 21 982 participantes compararon distintos blancos en términos de reducción de la presión arterial. Cuatro investigaciones (con 16 791 sujetos) compararon ARA y placebo y 16 estudios con 101 228 individuos brindaron comparaciones de tratamientos activos con IECA, AC, diuréticos o BB. La duración promedio del seguimiento fue de 2 a 8.4 años, lo cual representa más de 700 000 paciente años. La edad promedio de todos los enfermos fue de 65 años y el 52% fue de sexo masculino.

En la mayoría de los estudios, los pacientes se seleccionaron en virtud de enfermedad cardiovascular preexistente o por la presencia de uno o más factores de riesgo cardiovascular.

**ACV** Los esquemas basados en IECA o en AC redujeron significativamente el riesgo de ACV respecto del placebo. Se observaron reducciones mayores del riesgo con esquemas que descendieron más la presión arterial. Asimismo, el riesgo de ACV fue inferior en pacientes tratados con ARA respecto de placebo. Las diferencias en términos de fármacos sólo estuvieron en el límite de la significación estadística. Sin embargo, se registró una tendencia a mayor beneficio en pacientes que recibieron BB o diuréticos en comparación con los tratados con IECA, y una tendencia similar en individuos medicados con AC en comparación con los que recibieron diuréticos, BB o IECA.

**Enfermedad coronaria** Los IECA se asociaron con reducción sustancial del riesgo de enfermedad coronaria en comparación con placebo. La evidencia fue más débil en relación con el tratamiento con AC. No hubo diferencias entre regímenes destinados a un mayor descenso de la presión arterial y los ARA no fueron significativamente distintos del placebo. No se registraron diferencias importantes entre los pacientes tratados con IECA, AC, diuréticos o BB.

**Insuficiencia cardíaca** En términos de insuficiencia cardíaca como causa de muerte o motivo de internación del enfermo se registró un claro beneficio de los IECA respecto de placebo. En cambio, no se detectó un beneficio claro en relación con los AC o con esquemas destinados a lograr un mayor descenso de la presión arterial. En comparación con grupos control, los pacientes que recibieron ARA presentaron una reducción importante de este punto de evolución. La eficacia de los IECA no difirió en forma sustancial de la observada con diuréticos o BB. Sin embargo, en comparación con los esquemas con AC, los tratamientos con diuréticos, BB o IECA se acompañaron de mayor reducción del riesgo.

**Eventos cardiovasculares importantes** Se registraron diferencias notables a favor de IECA y AC respecto de placebo en el punto primario combinado de análisis (eventos cardiovasculares importantes). El riesgo también descendió con esquemas que lograron un descenso mayor de la presión arterial. Los ARA también superaron al placebo; no hubo diferencias importantes entre IECA, AC, diuréticos o BB.

**Muerte cardiovascular** En comparación con placebo, los IECA se asociaron con disminución considerable del riesgo de muerte cardiovascular. También se registró una tendencia a favor de

los AC. En cambio, no hubo evidencia de mayor descenso del riesgo con mayor disminución de la presión arterial o en relación con ARA respecto del placebo.

El beneficio sobre la mortalidad cardiovascular fue semejante en pacientes asignados a IECA, AC, diuréticos o BB.

*Mortalidad total* El tratamiento activo con IECA redujo el riesgo de mortalidad. No hubo beneficio marcado en relación con AC o con esquemas destinados a descenso más importante de la presión arterial. En forma similar, la mortalidad global no fue diferente entre controles y sujetos asignados a ARA. Hubo heterogeneidad sustancial entre los trabajos.

*Diferencia en la presión arterial y reducción del riesgo* En las siete comparaciones aleatorizadas, la diferencia en la presión arterial promedio pareció asociarse directamente con reducción del riesgo de ACV, enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares importantes y mortalidad global.

### **Discusión**

Los resultados indican que el tratamiento de la HA con cualquiera de las drogas disponibles habitualmente prescritas reduce el riesgo de eventos cardiovasculares importantes; a su vez, con excepción de la insuficiencia cardíaca, el mayor descenso de la presión arterial parece asociarse con disminuciones más importantes del riesgo. Aunque parte de la diferencia en la evolución claramente estuvo relacionada con el descenso de la presión arterial, también fue atribuible a otros factores. Los hallazgos confirman que los IECA, los diuréticos y los BB son sustancialmente más eficaces que los AC en reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca. Aunque la investigación contesta múltiples interrogantes aún debe investigarse el posible beneficio de ciertos esquemas en determinados grupos de enfermos -diabetes o nefropatía- y en otros puntos de evolución no incluidos en el análisis actual, como aparición de diabetes o progresión a insuficiencia renal, comentan por último los autores.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de los siguientes tratamientos antihipertensivos se asocia con mayor reducción del riesgo de enfermedad coronaria?**

- A. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.**
- B. Antagonistas de calcio.**
- C. Betabloqueantes o diuréticos.**
- D. Todos por igual.**

## ● TERAPIA CON AMIODARONA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA

Loma Linda, EE.UU.

La amiodarona parece una terapia eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada que no pueden recibir betabloqueantes. Además, podría facilitar el tratamiento posterior con estos fármacos

**Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics** 8(3):187-192 2003

*Autores:*

Choo DC, Huiskes B, Jones J y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Division of Cardiology and Cardiomyopathy Clinic, International Health Institute, Loma Linda University Medical Center, Loma Linda, EE.UU.

*Título original:*

[Amiodarone Rescue Therapy for Severe Decompensated Heart Failure Initially Unsuitable for Beta-Blockers]

*Título en castellano:*

Terapia de Rescate con Amiodarona en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Descompensada, Inicialmente no Aptos para Tratamiento con Betabloqueantes

### Introducción

La terapia con betabloqueantes (BB), en un momento contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha convertido en una de las estrategias de mayor utilidad en estos enfermos. Los BB mejoran la sobrevida, la función cardíaca y los síntomas en sujetos que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y diuréticos, con digital o sin digital. Sin embargo, los individuos con insuficiencia cardíaca (IC) grado IV según la *New York Heart Association* o con patología pulmonar grave no toleran los BB.

La amiodarona, una droga con actividad  $\beta$ -antagonista y con propiedades antiarrítmicas clase III, podría ser de utilidad en estos enfermos. Sobre la base de las observaciones del *Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina* (GESICA), los autores postulan que los enfermos con IC descompensada podrían beneficiarse con el tratamiento con amiodarona en dosis bajas, en combinación con la terapia convencional. Cuando se observa una mejoría funcional, los pacientes podrían eventualmente comenzar la terapia con BB. En este trabajo comunican los resultados obtenidos en 26 enfermos con IC avanzada en quienes se inició el tratamiento alternativo con amiodarona y posteriormente se pasó a BB.

### Métodos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes asistidos en tres clínicas entre 1993 y 2000. Se seleccionaron enfermos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo de menos de 35% no aptos para tratamiento con BB por el grado de la IC. La finalidad de la terapia con amiodarona fue controlar la frecuencia cardíaca y no la supresión de arritmia. En la mayoría de los pacientes que mejoraron y se mantuvieron estables, los BB fueron incorporados en reemplazo de la amiodarona. Se tuvo en cuenta la dosis inicial de esta droga y la duración del tratamiento así como las características clínicas, el estado funcional, la presión arterial, frecuencia cardíaca, peso y balance hídrico. Los enfermos fueron sometidos a estudio ecocardiográfico y a análisis bioquímicos de rutina. También se registró el uso de otros fármacos.

## Resultados

Se estudiaron 26 enfermos, el 73% de sexo masculino. La edad promedio de los pacientes fue de 48.5 años. Quince individuos tenían IC clase IV, y 11, IC clase III. Todos, excepto uno, tenían ritmo sinusal. La fracción de eyección promedio fue de 16.1%. El 31% tenía IC isquémica; el 57%, IC idiopática; 4%, IC inducida por doxorubicina; 4%, por alcohol, y 4%, IC en el período cercano al parto. El 88% presentaba sobrecarga de fluidos y el 42% recibía agentes inotrópicos en el momento de inicio del tratamiento con amiodarona.

El 77% (n: 20) comenzó a ser tratado con BB después de 108 días en promedio. Los restantes 6 enfermos no pudieron recibir estos fármacos porque presentaban patología pulmonar obstructiva o intolerancia a los BB. El tiempo promedio de seguimiento fue de 410 días. Hacia el final del seguimiento, el 77% había mejorado la clase de la IC en un orden de magnitud, 6 en dos grados y 2 en tres órdenes.

La frecuencia cardíaca se redujo en forma sustancial de 98 latidos en promedio a alrededor de 78 ( $p < 0.0001$ ) con la terapia con amiodarona. La presión arterial sistólica y diastólica no se modificó en forma importante. No se registraron modificaciones en los niveles séricos de sodio y urea mientras que la creatinina aumentó de 1.27 a 1.54 en promedio. Los cambios en el uso de diuréticos no fueron significativos. El porcentaje de enfermos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas del receptor de angiotensina no se modificó (92%).

En un subgrupo de 12 enfermos se efectuó ecocardiograma antes de comenzar el tratamiento con BB. La fracción de eyección se elevó de 15.7% a 26.8% ( $p = 0.004$ ). Hacia el final del seguimiento, el 77% de ellos aún estaban tratados con amiodarona.

Las complicaciones asociadas con este fármaco incluyeron bradicardia, neumonitis e hipotiroidismo. Dos pacientes fallecieron en forma súbita y un tercero murió por progresión de la IC.

## Discusión

Varios estudios amplios y controlados con placebo demostraron en forma categórica que los BB se asocian con beneficio sustancial en enfermos con IC. Sin embargo, algunos pacientes no son candidatos a recibir BB por IC descomensada o por enfermedad pulmonar obstructiva. La amiodarona parece útil en ciertos subgrupos; el estudio GESICA mostró mayor sobrevida en los enfermos tratados con amiodarona. Sin embargo, el *Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy* (CHF-STAT) no mostró los mismos resultados. Empero, señalan los autores, esta investigación incluyó más enfermos con IC clases II y III mientras que el GESICA incluyó sujetos con IC clases III y IV.

Este último encontró que los beneficios de amiodarona se observaban en pacientes con una frecuencia cardíaca de más de 90 latidos por minuto en reposo.

Hall y colaboradores observaron que la función del ventrículo izquierdo inicialmente declina en pacientes tratados con BB para luego mejorar en el transcurso del primer al tercer mes. En el subgrupo de enfermos del estudio actual que pudo ser controlado ecográficamente antes del inicio del tratamiento con BB se constató mejoría de la fracción de eyección, posiblemente como consecuencia de los efectos antiadrenérgicos de la amiodarona.

El efecto positivo de la amiodarona puede adjudicarse a varios mecanismos, añaden los expertos. En primer lugar, el efecto antiadrenérgico parece similar al obtenible con los BB convencionales. Además, el antiarrítmico parece tener un efecto simpaticolítico en sujetos con IC avanzada. En segundo lugar, la droga se asocia con un efecto directo sobre la automaticidad del nódulo sinusal con reducción de la frecuencia cardíaca y este efecto podría ser de beneficio en individuos con taquicardia inducida por la miocardiopatía. Finalmente, agregan, la amiodarona podría reducir el nivel de ciertas citoquinas que están elevadas en IC. Se ha visto que la droga disminuye la producción de factor de necrosis tumoral por las células mononucleares.

La amiodarona puede ser útil en pacientes seleccionados con IC y taquicardia, no candidatos al tratamiento con BB. Un estudio reveló que la amiodarona se asocia con un beneficio similar al del

metoprolol, en términos de fracción de eyección y de frecuencia cardíaca. Sin embargo, en dicho estudio la amiodarona se asoció con aumento de la mortalidad a los 3 años. Es por ello que este fármaco podría ser fundamentalmente útil en forma transitoria para pacientes que posteriormente podrán recibir BB.

Durante la terapia con amiodarona deben controlarse de cerca las funciones pulmonar, tiroidea y hepática. La investigación futura será decisiva para conocer definitivamente el papel de la amiodarona en pacientes con IC descompensada, finalizan los expertos.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de las siguientes opciones de tratamiento es posible en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada?**

- A. Betabloqueantes desde el inicio.**
  - B. Amiodarona exclusivamente.**
  - C. Amiodarona hasta la recuperación de la clase funcional y luego pasaje a betabloqueantes.**
  - D. Ninguna de estas estrategias es segura en estos enfermos.**
- 

## ● EL SIMVASTATIN PROLONGA EL EJERCICIO SIN CLAUDICACION INTERMITENTE EN ANCIANOS CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA

Nueva York, EE.UU.

El tratamiento con simvastatín prolonga la duración del ejercicio hasta la aparición de claudicación intermitente en ancianos con enfermedad arterial periférica

**American Journal of Cardiology 92:711-712 2003**

*Autores:*

Aronow WS, Nayak D, Woodworth S y Ahn C

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Medicine, Cardiology Division, Westchester Medical Center/New York Medical College, Nueva York; Department of Medicine, University of Texas Medical School at Houston, Houston, EE.UU.

*Título original:*

[Effect of Simvastatin versus Placebo on Treadmill Exercise Time until the Onset of Intermittent Claudication in Older Patients with Peripheral Arterial Disease at Six Months and at One Year after Treatment]

*Título en castellano:*

Efecto del Simvastatín en Comparación con Placebo en la Duración del Ejercicio en la Cinta Ergométrica hasta el Inicio de la Claudicación Intermitente en Ancianos con Enfermedad Arterial Periférica luego de 6 Meses y 1 Año de Tratamiento

### Introducción

Las estatinas reducen la incidencia de nuevos eventos coronarios en pacientes con enfermedad

arterial periférica (EAP) e hipercolesterolemia, así como la incidencia de claudicación intermitente. En la presente experiencia los autores investigaron el efecto de 40 mg diarios de simvastatín en comparación con el placebo luego de 6 y 12 meses de tratamiento en la duración del ejercicio en la cinta ergométrica hasta la aparición de claudicación intermitente en ancianos con EAP.

### **Métodos**

Un total de 69 personas mayores de 60 años con claudicación intermitente debido a EAP y niveles de colesterol asociados a lipoproteínas de baja densidad de 125 mg/dl o más recibieron simvastatín o placebo. El índice tibiobraquial en reposo fue menor de 0.90 en todos los casos. Ningún participante presentó antecedentes de infarto miocárdico, angina, angioplastia coronaria o cirugía de derivación coronaria en los 6 meses previos al inicio del tratamiento. La claudicación intermitente limitó el ejercicio en todos los casos. La evaluación ergométrica se efectuó hasta que 2 pruebas mostraran menos de 15% de diferencia en la duración del ejercicio. Los pacientes caminaron en una cinta ergométrica a 2 millas/hora con un grado del 12.5% hasta la aparición de claudicación intermitente. Las pruebas se efectuaron en 31 individuos tratados con droga activa y en 29 integrantes del grupo placebo al inicio y luego de 6 y 12 meses de terapia. El perfil lipídico también fue determinado en estas oportunidades.

### **Resultados**

En el grupo tratado con la estatina fue superior la variación de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y triglicéridos. Por otra parte, el tratamiento con simvastatín aumentó notablemente la duración del ejercicio a los 6 meses (54 segundos) y a los 12 meses (95 segundos), correspondientes a incrementos del 24% y 42%, respectivamente. El efecto favorable fue similar en hombres y mujeres, así como en sujetos con valores bajos y elevados del índice tibiobraquial.

### **Conclusión**

El *Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatín* demostró que el fármaco reduce notablemente la incidencia de claudicación intermitente en sujetos con hipercolesterolemia y enfermedad coronaria en 5.4 años de seguimiento. La presente experiencia reveló que la estatina, en comparación con el placebo, aumenta significativamente la duración del ejercicio hasta la aparición de claudicación intermitente luego de 6 y 12 meses de tratamiento en ancianos con enfermedad arterial periférica.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿En qué medida aumenta la capacidad de ejercicio en ancianos con enfermedad arterial periférica luego de 6 meses de tratamiento con simvastatín?**

- A. 24%.**
- B. 42%.**
- C. 7%.**
- D. 50%.**