



Volumen 12, Número 5, Junio, 2004

Resúmenes SIIC

● ESTUDIAN EL EFECTO DE LOS BETA BLOQUEANTES SOBRE LA LIBERACION DE PEPTIDOS NATRIURETICOS CARDIACOS

Nancy, Francia

los pacientes con enfermedad coronaria crónica presentan una liberación mucho más alta de péptidos natriuréticos durante el ejercicio cuando reciben beta bloqueantes.

Journal of the American College of Cardiology 43(3):353-359, Feb 2004

Autores:

Marie PY, Mertes PM, Hassan-Sebbag N y colaboradores.

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Nuclear Medicine, Physiology and Cardiology, Nancy, Francia

Título original:

[Exercise Release of Cardiac Natriuretic Peptides Is Markedly Enhanced when Patients with Coronary Artery Disease Are Treated Medically by Beta-Blockers]

Título en castellano:

La Liberación de Péptidos Natriuréticos Cardíacos Durante el Ejercicio Está Notablemente Incrementada en Pacientes con Enfermedad Coronaria Tratados con Beta Bloqueantes

Introducción

La concentración de péptido natriurético auricular (ANP [*atrial natriuretic peptide*] y cerebral (BNP [*brain natriuretic peptide*]) aumenta en una amplia variedad de enfermedades cardíacas; en estas circunstancias la mayor cantidad de péptidos promueve vasodilatación y natriuresis e inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Durante el estrés se produce una liberación rápida de los depósitos cardíacos, con elevación sustancial de ANP y en menor medida de BNP. Sin embargo, esta liberación presenta gran variabilidad, muy alta en sujetos con insuficiencia cardíaca y menos notoria en personas normales. El nivel aumentado de péptidos natriuréticos cardíacos durante el ejercicio promueve vasodilatación y efectos diuréticos para la reducción del trabajo cardíaco. Este mecanismo también sería beneficioso en pacientes con enfermedad coronaria. El objetivo del presente trabajo es identificar los principales factores que determinan la elevación de péptidos natriuréticos cardíacos durante el ejercicio en sujetos con enfermedad coronaria crónica.

Métodos

Fueron incluidos 104 enfermos con historia definida de patología coronaria derivados a la institución para realizar tomografía computarizada con emisión de positrones (SPECT [*single-photon emission computed tomography*]) con talio-201 (²⁰¹Tl) y angiografía con radionúclidos en reposo (RNA [*radionuclide angiography*]). El diagnóstico de patología coronaria se basó en la presencia de una o más coronarias con más del 50% de obstrucción. Se excluyeron individuos con patología congénita o valvular, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, fibrilación auricular y otras enfermedades que se asocian con elevación de la concentración de péptidos natriuréticos en sangre (insuficiencia renal e hipertensión no controlada). Los estudios se realizaron de manera convencional y se tomaron muestras de sangre antes de la prueba de ejercicio, durante el máximo esfuerzo y al finalizar para la determinación de ANP y BNP con equipos comerciales.

Resultados

El 46% de los participantes refería dolor precordial; el resto fue derivado para evaluación de la capacidad al ejercicio y de la progresión de la enfermedad coronaria en ausencia de signos o síntomas de isquemia cardíaca. Setenta y ocho pacientes estaban tratados con beta bloqueantes (BB); 23 de ellos suspendieron la medicación para aumentar la sensibilidad de la SPECT de ejercicio, mientras que los restantes 55 realizaron los estudios bajo medicación. Durante la actividad física, los 55 individuos que recibían BB presentaron valores inferiores de frecuencia cardíaca máxima y menor aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión sistólica en comparación con los 49 sujetos que no recibían BB en el momento de la prueba. La ^{201}TI -SPECT mostró un área de isquemia en 63 participantes (61%) y una región cicatrizada en el 45%. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue anormal (inferior a 0.50) en el 39% de los casos. En reposo, la concentración de ANP fue inferior a la de BNP. Sin embargo, el incremento de ANP durante el ejercicio fue más notable que el de BNP. El descenso después del ejercicio también fue más marcado para ANP respecto de BNP. La concentración de péptidos en conjunto se elevó con el ejercicio en un 74%. La concentración elevada de péptidos natriuréticos durante el reposo se asoció con la edad y con la existencia y gravedad de la necrosis; con el grado de disfunción ventricular; con los síntomas de insuficiencia cardíaca; con el tratamiento con diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; y con una menor adaptación al ejercicio. Por el contrario, las concentraciones en reposo de cada uno de los péptidos y de ambos en combinación no difirieron sustancialmente entre individuos medicados o no con BB. En el análisis de variables múltiples, los únicos factores predictivos independientes del nivel de péptidos en reposo (por separado y en conjunto) fueron la magnitud de la zona necrosada en la ^{201}TI -SPECT y la edad del enfermo. El ejercicio se asoció con aumento de los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos y la elevación dependió fuertemente de la concentración en reposo. El mayor aumento durante la actividad física se relacionó con la magnitud de la lesión, con la disfunción ventricular, con la disnea y con el tratamiento con diuréticos. Si bien la terapia con BB no predijo el incremento de péptidos durante el reposo, sí lo hizo durante el ejercicio. En promedio, el incremento de péptidos natriuréticos durante el ejercicio fue más del doble en pacientes con BB, respecto de los no tratados, en términos de ANP y BNP. En el análisis de variables múltiples, los mejores factores predictivos de aumento durante el ejercicio fueron la concentración en reposo, el incremento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y el tratamiento con BB. Lo mismo ocurrió al considerar el nivel de ANP por separado. En cambio, las variables de predicción fueron algo distintas en términos de BNP, en cuyo caso la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue un elemento predictivo adicional. Además, los enfermos que recibían BB presentaron la particularidad de mostrar cambios más abruptos en la concentración de péptidos: mayor incremento durante el ejercicio y mayor descenso luego de la actividad física. En un análisis posterior, los enfermos fueron clasificados en dos grupos según el valor promedio de aumento de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio. El aumento de los péptidos fue sustancialmente mayor en enfermos con una elevación de la frecuencia de 51 latidos por minuto o más, en comparación con aquellos en quienes la frecuencia cardíaca aumentó menos de 51 latidos por minuto.

Discusión

Los hallazgos de este estudio muestran que los pacientes con enfermedad coronaria crónica tienen una liberación mucho más alta de péptidos natriuréticos durante el ejercicio cuando reciben BB. Durante la actividad física, la liberación de péptidos natriuréticos de los gránulos secretorios se asocia con elevación brusca de la concentración en sangre. Los gránulos se localizan principalmente en las células del miocardio en aurícula y también en los miocitos ventriculares en sujetos con insuficiencia cardíaca. En esta última instancia tienen, además, mayor cantidad de ANP que de BNP. Este hallazgo explicaría el doble de incremento de ANP durante el ejercicio. El fenómeno en su conjunto, concluyen los expertos, podría representar un mecanismo adicional de protección cardíaca contra el estrés.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo se modifica la concentración de péptido natriurético auricular (ANP) y cerebral (BNP) durante el ejercicio en pacientes tratados con beta bloqueantes?

- A. Ambos descienden.
- B. El BNP desciende y el ANP aumenta.
- C. Ambos se elevan en igual magnitud.
- D. El ANP se incrementa en forma más marcada que el BNP.

Respuesta Correcta

● DETERMINAN LA UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNETICA EN EL INFARTO DE MIOCARDIO

Tsu, Japón

La resonancia nuclear magnética con prueba de dobutamina predice mejor la capacidad de recuperación del miocardio que la resonancia con contraste en sujetos que sufrieron infarto de miocardio y que fueron sometidos a procedimientos de revascularización.

Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 5(4):563-574, 2003

Autores:

Motoyasu M*, Sakuma H**, Ichikawa Y** y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

*First Department of Internal Medicine; **Department of Radiology, Mie University School of Medicine, Tsu, Japón

Título original:

[Prediction of Regional Functional Recovery After Acute Myocardial Infarction with Low Dose Dobutamine Stress Cine MR Imaging and Contrast Enhanced MR Imaging]

Título en castellano:

Predicción de la Recuperación Funcional Regional Luego del Infarto Agudo de Miocardio con Prueba de Estrés con Dosis Bajas de Dobutamina y Resonancia Magnética y Resonancia con Contraste

Introducción

La intervención percutánea coronaria es útil en la reperfusión del miocardio y en el rescate del músculo luego del infarto agudo de miocardio (IAM). Sin embargo, aun después de la revascularización exitosa, la recuperación del miocardio no necrótico puede no asociarse con mejoría inmediata de la capacidad de contracción. Es por ello que cada vez son más importantes las técnicas no invasivas que permiten distinguir miocardio irreversiblemente dañado. En este contexto, la tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa marcada con ¹⁸F es un estudio que permite predecir la viabilidad del miocardio. Sin embargo, este procedimiento no está al alcance de todos los centros. La ecocardiografía con dobutamina representa una técnica confiable y segura para detectar miocardio hibernante y para la predicción de reversión funcional luego de la reperfusión. En comparación con la ecografía, la resonancia nuclear magnética (RNM) podría ser de mayor poder en la distinción de miocardio con daño reversible o irreversible, ya que depende poco de las habilidades del operador; además pueden obtenerse imágenes de todo el ventrículo izquierdo. La RNM del espesor de la pared ventricular en sístole inducido por dobutamina es un marcador eficaz de la capacidad de recuperación contráctil del músculo miocárdico. No obstante, la prueba con dobutamina con RNM con gradiente de eco tiene muchas limitaciones, incluso menor contraste sanguíneo en sujetos con anormalidades en la motilidad de

la pared y alargamiento del tiempo de obtención de imágenes para visualizar todo el ventrículo en múltiples planos. Aun así, algunos cambios recientemente introducidos en la RNM se asocian con una mejor definición. Otra forma de valorar la viabilidad del miocardio es mediante la identificación de la extensión transmural del infarto según el refuerzo tardío en la RNM con contraste. Debido a que no requiere la administración de dobutamina es útil en el infarto agudo y la etapa crónica. Sin embargo aún no se ha comparado la utilidad de la RNM con dobutamina (RNMD) y la RNM con contraste (RNMc) en la diferenciación de miocardio viable y de músculo con daño irreversible, objetivo del estudio actual.

Métodos

Fueron incluidos en el estudio 20 hombres y 3 mujeres de 63.1 años en promedio con un primer IAM, sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) durante la fase aguda. El diagnóstico de IAM se basó en los antecedentes clínicos, electrocardiograma (ECG) y elevación de la creatinquinasa al menos 2 veces por encima de los valores normales (mayor que 480 UI/l). Se excluyeron pacientes con arritmias graves, con angina de pecho inestable, claustrofobia o con contraindicaciones formales a la RNM (marcapasos). La angiografía de seguimiento reveló reestenosis en 7 de los 23 pacientes. En 4 de ellos se efectuó una nueva revascularización. La RNMD se realizó dentro del mes de iniciados los síntomas. Los bloqueantes betaadrenérgicos se interrumpieron 24 horas antes. Se tomaron imágenes coronales, transaxiales, oblicua, ventricular y en el eje largo. Las imágenes en el eje corto se tomaron desde la inserción de la válvula mitral hasta el ápice para visualizar la totalidad del ventrículo. Luego de la obtención de imágenes en reposo, el paciente recibió dobutamina mediante una bomba de perfusión digital con registro de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial a cada minuto. Se infundieron 5 µg/kg/minuto durante al menos 3 minutos. Luego de confirmar la ausencia de arritmia grave y de dolor precordial, la dosis se elevó a 10 µg/kg/minuto. Las imágenes se obtuvieron al menos 6 minutos después de la infusión pero no más de 12 minutos después. La RNMc se realizó en todos los pacientes. Se utilizó gadopentetato de meglumina (Gd-DTPA) en dosis de 0.1 mmol/kg por vía intravenosa después de la prueba con dobutamina. Transcurridos 15 minutos se tomaron imágenes del ventrículo izquierdo idénticas a las obtenidas con la RNMD. Con la finalidad de determinar la recuperación funcional regional de la contracción del miocardio se efectuó una RNM de control en todos los casos, entre los 3 y 11 meses que siguieron a la angioplastia, en promedio, 174.1 días después. El procesamiento de las imágenes se realizó con un programa computarizado. Las imágenes de fin de diástole y de fin de sístole fueron seleccionados a partir de la imagen con menor o mayor área endocárdica ventricular izquierda en el ciclo cardíaco. Los contornos endocárdicos y epicárdicos en fin de diástole y de fin de sístole se trazaron en forma manual en 5 localizaciones. El miocardio del ventrículo izquierdo de cada lado se dividió en 12 segmentos, de manera tal que la función de contracción del miocardio regional fue evaluada en 60 segmentos musculares por paciente. Se calculó el espesor segmentario y el engrosamiento sistólico de la pared y se definió anormalidad en un segmento cuando el engrosamiento fue inferior al 40%. Este umbral se determinó como el engrosamiento sistólico promedio menos 2 desviaciones estándar en segmentos de miocardio no infartados en todos los pacientes. La reserva contráctil inducida por dobutamina se calculó como la relación entre el engrosamiento sistólico de la pared durante la prueba de estrés con la droga en comparación con el engrosamiento de la pared en condiciones de reposo. Se consideró que el miocardio tenía lesión reversible cuando el engrosamiento de la pared mejoró en más de un 20% al realizar la prueba de dobutamina. En las RNMc se tuvo en cuenta la presencia de un refuerzo exagerado transmural en comparación con el espesor de la pared en cada segmento (sin refuerzo hasta refuerzo del 100%) sin conocer los resultados de la prueba de dobutamina. El miocardio fue considerado viable en ausencia de refuerzo o en presencia de refuerzo de hasta el 50%.

Resultados

La presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca fueron de 117 mm Hg, 70 mm Hg y 71 latidos por minuto en promedio en condiciones de reposo. En el mismo orden, durante la prueba de dobutamina fueron de 147 mm Hg, 74 mm Hg y 85 latidos por minuto. Las diferencias en la presión arterial diastólica no fueron significativas, mientras que los 2 parámetros restantes se elevaron en forma sustancial durante la infusión de dobutamina. Durante la primera RNM en reposo, la función contráctil regional fue normal en 102 (80%) segmentos. En los 278 segmentos restantes, la contracción fue anormal. El 89% y el 83% de los 175 segmentos que mostraron recuperación funcional en la segunda RNM en reposo se reconocieron como recuperables con RNMD y RNMc, respectivamente. De modo semejante, el 80% y el 72% de los

segmentos con lesión irreversible fueron reconocidos por RNMD y RNMc, respectivamente. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión de la RNMD fue de 89%, 80%, 88%, 81% y 86%, respectivamente. Con la RNMc estos parámetros fueron 83%, 72%, 83%, 72% y 79% cuando se consideró un umbral del 50% de refuerzo transmural. Las curvas ROC de predicción de recuperación funcional de un determinado segmento mostraron un área bajo la curva de 0.87 con RNMD y de 0.78 con RNMc ($p < 0.05$).

Discusión

La reserva contráctil inducida farmacológicamente es considerada un indicador confiable de la presencia de miocardio con capacidad de recuperación. Sin embargo, la ecografía con prueba de dobutamina tiene ciertas desventajas, como la baja resolución endocárdica en los segmentos laterales e inferiores. Si bien con la RNM puede visualizarse todo el ventrículo, la principal limitación de la prueba de estrés con dobutamina es la necesidad de prolongar el tiempo de registro; de hecho, pueden ser necesarios más de 15 minutos en las secuencias convencionales de RNM. Con la introducción de un gradiente de eco rápido, las imágenes se obtienen en forma mucho más veloz. Otra desventaja es la escasa definición de los bordes endocárdicos en pacientes con menor movilidad regional de la pared. En el estudio actual el tiempo se redujo a unos 8 segundos por corte. Los hallazgos de esta investigación indican que ambos procedimientos pueden utilizarse para predecir reversibilidad de la función miocárdica. Sin embargo, la sensibilidad, especificidad y precisión fueron superiores con RNMD en comparación con RNMc. Con las modificaciones introducidas en el procedimiento puede conocerse el espesor de la pared sistólica inducido por dobutamina en el ventrículo completo en no más de 5 minutos. Aun así, la necesidad de administrar la droga mientras el paciente persiste en el campo magnético sigue siendo una desventaja. La RNMc –aunque con menor precisión que la RNMD– no requiere la infusión de dobutamina y se asocia con resultados clínicamente aceptables.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué procedimiento predice mejor la capacidad de recuperación del miocardio luego del infarto agudo y la revascularización?

- A. Tomografía computada.**
- B. Ecografía.**
- C. Resonancia nuclear magnética con prueba de estrés con dobutamina.**
- D. Resonancia nuclear magnética con contraste.**

[Respuesta Correcta](#)

● EL COLESTEROL NO HDL ES UN BUEN VALOR PARA EVALUAR LA NECESIDAD DE TERAPIA ANTIATEROSCLEROTICA

San Francisco, EE.UU.

El presente estudio propone la utilización de la determinación del colesterol no HDL como instrumento para el control del nivel de colesterol, así como para la estimación del riesgo cardiovascular y la indicación del tratamiento.

American Journal of Cardiology 81(4A):26-31, Feb 1998

Autores:

Frost PH y Havel RJ

Institución/es participante/s en la investigación:

Cardiovascular Research Institute and Department of Medicine, University of California, San Francisco, EE.UU.

Título original:

[Rationale for Use of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Rather Than Low-Density Lipoprotein Cholesterol as a Tool for Lipoprotein Cholesterol Screening and Assessment of Risk and Therapy]

Título en castellano:

Racionalidad para el Empleo del Colesterol no HDL en lugar del Colesterol LDL como Instrumento para Detección del Colesterol y Determinación del Riesgo y la Terapia

Introducción

En lipidología clínica, la concentración del colesterol LDL (LDLc) ha sido el estándar de referencia a través del tiempo para la estimación del riesgo relacionado con las lipoproteínas en los individuos con complicaciones de la enfermedad vascular aterosclerótica. Dicho valor de LDLc, junto con otros factores de riesgo, se ha utilizado para establecer la necesidad de tratamiento hipolipemiante por medio de dieta o drogas, y ha sido el origen del *National Cholesterol Education Program*. Históricamente el LDLc ha reemplazado al colesterol plasmático, con el cual se correlaciona estrechamente, por dos razones principales. En primer lugar, en la hipercolesterolemia familiar heterocigota no solamente se han encontrado elevados niveles de LDLc, asociado con alto riesgo de enfermedad arterial coronaria prematura, sino que la concentración de LDLc ha probado ser un factor de riesgo mayor en la población general. En segundo lugar, las concentraciones de LDLc pueden ser estimadas sin necesidad de ultracentrifugación u otros métodos complejos por medio de la fórmula de Friedewald, que requiere solamente la determinación del colesterol plasmático y de los triglicéridos, junto con el colesterol HDL (HDLc). El valor estimado de esta forma no es, en realidad, una verdadera evaluación del LDLc, sino de éste junto con cantidades más pequeñas de colesterol asociado con lipoproteínas de densidad intermedia (IDLc) y de lipoproteína (a). Así como el LDLc es utilizado como marcador indirecto del número de partículas LDL (con partículas de IDL y de lipoproteína a), los triglicéridos plasmáticos son empleados como marcadores indirectos para la concentración de triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Sin embargo, el nivel de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos como factor de riesgo es mucho más controvertido que el del LDLc. A pesar de esto, en los últimos años ha aparecido abundante evidencia de que los triglicéridos ricos en lipoproteínas (principalmente VLDL) no sólo se asocian frecuentemente con enfermedad vascular aterosclerótica temprana, sino que tales anomalías son por lo menos parcialmente dependientes de las variaciones en los niveles de HDLc. La estimación de los valores de LDLc por medio de la fórmula de Friedewald se ha tornado cada vez menos confiable, comentan los autores, y es generalmente inaplicable cuando el valor de triglicéridos excede de 400 mg/dl, en pacientes con diabetes mellitus, que presentan composición alterada de VLDL, y en aquellos con concentraciones aumentadas de IDL. Los autores señalan que un test muy simple tal como la determinación del colesterol no HDL (colesterol sérico menos HDLc) presenta un potencial considerable como herramienta para identificación de las dislipoproteinemias, para la determinación del riesgo y de los resultados de la terapia hipolipemiante.

Colesterol no HDL como elemento de testeo para la identificación de anomalías lipoproteicas

El colesterol no HDL, a diferencia del LDLc, puede ser determinado en todos los pacientes sin tener en cuenta la concentración de triglicéridos y el período de ayuno. Además, se correlaciona fuertemente con el colesterol sérico para todas las concentraciones de triglicéridos, y define mejor a los individuos que requieren evaluación clínica y de laboratorio adicional para el riesgo ateroesclerótico. Mientras que el IDLc más el LDLc se correlacionan negativamente con el VLDLc, y en forma positiva tanto con el IDLc como con el LDLc solos, el colesterol no HDL se relaciona positivamente con las 3 clases de lipoproteínas que contienen apolipoproteína B. Con concentraciones de IDLc más LDLc < 160 mg/dl, la correlación con el colesterol no HDL fue escasa, demostrando que dicho colesterol proporciona información independiente acerca del estado del riesgo relacionado con las lipoproteínas, en una gran cantidad de pacientes.

Colesterol no HDL como elemento para la determinación del riesgo

El colesterol no HDL se determinó junto con el colesterol sérico y los triglicéridos, el LDLc y el HDLc, en el estudio *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), como elemento predictivo de los eventos cardiovasculares. Los triglicéridos séricos tuvieron un valor de predicción independiente del riesgo cuando se consideraron con el LDLc y el HDLc, pero no cuando se relacionaron con el colesterol no HDL y el HDLc.

Colesterol no HDL como elemento para la determinación de la terapia

El colesterol no HDL está estrechamente relacionado con la apolipoproteína B100, un marcador de las partículas de VLDLc, IDLc, LDLc y de la lipoproteína a en su conjunto. La fortaleza de la correlación con la concentración de apolipoproteína B se debilita por factores técnicos que afectan los tests de medición de la apolipoproteína B, tales como el tamaño de la partícula en algunos inmunoensayos. Los abordajes químicos proporcionan una determinación más segura de dicha apolipoproteína B, de la correlación con el HDLc, y de las concentraciones de apolipoproteína B100. Los resultados de un estudio de tratamiento con lovastatín y niacina en la hipercolesterolemia primaria mostraron reducciones en las concentraciones de apolipoproteína B con el tratamiento, que se correlacionaron en forma equivalente con las reducciones del colesterol sérico, el LDLc y el colesterol no HDL. Las importantes disminuciones encontradas en otros 17 estudios en las concentraciones de VLDLc e IDLc, contribuyeron a la reducción del colesterol no HDL, pero no a la del LDLc. Los cambios en los valores de colesterol no HDL estuvieron directamente relacionados con todas las determinaciones referidas a las lipoproteínas que contenían apolipoproteína B. Por el contrario, los cambios en el LDLc se correlacionaron inversamente con las variaciones del VLDLc y del IDLc, así como con los cambios en las concentraciones de los triglicéridos séricos. Se observó igual situación para la relación entre los cambios en el IDLc sumado al LDLc, y para las variaciones en el VLDLc y los valores de triglicéridos séricos. Por lo tanto, los cambios en la concentración de colesterol no HDL evidencian la mejor y más simple estimación sobre el efecto del tratamiento para las lipoproteínas aterogénicas, comentan los autores.

Colesterol no HDL en clínica médica

La enfermedad coronaria y otras patologías vasculares ateroescleróticas continúan siendo la principal causa de muerte y discapacidad en los EE.UU. En las últimas décadas se han producido avances significativos en la comprensión de los factores medioambientales y genéticos que subyacen a la enfermedad cardiovascular, y en el desarrollo de métodos tendientes a disminuir los eventos cardiovasculares. Para promover dicha reducción se requiere una definición más exacta e inclusiva del riesgo relacionado con las lipoproteínas plasmáticas, con el objetivo de guiar a los clínicos que aconsejan y tratan a los pacientes. Los autores comentan que la adopción del colesterol no HDL como factor de riesgo fundamental, llevará a un abordaje más efectivo para la reducción de dicho riesgo. Estas conclusiones se basan no solamente en los resultados presentados anteriormente, sino también en las interacciones con los pacientes y con los médicos no lipidólogos, los que frecuentemente no están seguros del curso a seguir. Los pacientes que presentan hipertrigliceridemia, particularmente aquellos en los cuales no puede ser estimado el valor del LDLc, representan un problema importante. En forma cada vez más frecuente, la concentración de LDLc, junto con la del HDLc y los triglicéridos, parece proporcionar información confusa acerca del grado de riesgo en los pacientes que presentan enfermedad cardiovascular ateroesclerótica. El colesterol no HDL se ha propuesto como un elemento primario para la

determinación del riesgo entre los diabéticos y otros tipos de pacientes. Se ha sugerido que las concentraciones de LDLc consideradas como deseables, altas, muy altas y óptimas, para los pacientes con enfermedad coronaria, sean incrementadas en 30 mg/dl para las concentraciones de colesterol no HDL. La concentración elevada de dicho colesterol no HDL (en ayunas o no), requiere una acción similar a la de las concentraciones de LDLc en ayunas. En el caso de que se requieran drogas reductoras de los lípidos, deberían ser determinadas las concentraciones de triglicéridos séricos o plasmáticos en ayunas, debido a que representan un factor importante para determinar el adecuado régimen terapéutico. En todos los pacientes, concluyen los autores, la presencia de suero o plasma fuertemente opalescente debería ser comunicada rápidamente al médico tratante.

Autoevaluación de Lectura

Las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* de los EE.UU.:

- A. Se basan en las concentraciones del LDLc.
- B. Incluyen tratamiento con dieta alimentaria.
- C. Incluyen tratamiento con drogas hipolipemiantes.
- D. Todas las anteriores.

Respuesta Correcta

● EL EFECTO DE LAS ESTATINAS ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL AL GRADO DE DISMINUCION LIPIDICA

West Point, EE.UU.

El efecto de las estatinas sobre el riesgo de enfermedad coronaria y la mortalidad total puede ser explicado por su capacidad para disminuir los lípidos; además, parece ser directamente proporcional al grado de disminución lipídica.

Circulation 97:946-952, 1998

Autores:

Gould A, Rossouw J, Santanello N y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

West Point, EE.UU.

Título original:

[Cholesterol Reduction Yields Clinical Benefit]

Título en castellano:

Beneficios Clínicos de la Reducción de la Síntesis de Colesterol

Introducción

A partir de la publicación de un metaanálisis de los autores, en el que demostraron que los descensos netos de colesterol sérico total atribuibles a la medicación se traducían en disminuciones

lineales de los riesgos de mortalidad total y de mortalidad por enfermedad coronaria (EC) se publicaron informes relacionados con la evolución de varios trabajos sobre las estatinas. Las estatinas representan una clase especial de drogas reductoras de los lípidos efectivas que no fueron incluidas en el metaanálisis. En el presente ensayo los autores analizan la concordancia entre los hallazgos de los estudios sobre las estatinas y las predicciones del anterior metaanálisis, basadas en intervenciones sin estatinas, así como las estimaciones actualizadas de los efectos de la reducción del colesterol y de las clases terapéuticas incorporadas en esta nueva información.

Métodos

Los autores utilizaron los mismos métodos que en su metaanálisis original y agregaron los resultados de 8 estudios clínicos sobre estatinas que fueron publicados desde entonces; consideraron modelos adicionales para evaluar el efecto de los hallazgos con estatinas. Estos modelos proporcionan un camino para responder preguntas tales como: ¿El riesgo de EC o de mortalidad total disminuye de la misma manera en que mejora la reducción del colesterol? ¿La reducción del riesgo de EC o de la mortalidad total lograda con 2 años o más de terapia con estatinas es coincidente con lo esperado, de acuerdo con la capacidad de estos fármacos para disminuir el colesterol o existe algún atributo específico de las estatinas que les confiere un beneficio adicional? ¿Las estatinas tienen algún efecto específico sobre la mortalidad no relacionada con la EC? En el presente estudio informan los análisis para la mortalidad total, por EC y no debida a EC y, como en el análisis original, la significación estadística se refiere a las pruebas de 2 colas para un valor de $p = 0.05$.

Resultados

Mortalidad por EC

El único factor significativo que afectó la reducción del riesgo de mortalidad por EC fue la disminución neta del colesterol, con la misma relación para todas las intervenciones, y un período de interrupción para las terapias hormonales en todos los estudios, salvo en los de prevención primaria, que no incluyeron terapias hormonales; se observaron los mismos resultados que en el metaanálisis previo. El hecho de que la interrupción para las estatinas sea 0 en este modelo y de que se aplique una relación común para todas las intervenciones implica que no existe evidencia que concluya que la reducción del riesgo de mortalidad por EC sea distinta de la reducción neta proporcional del colesterol total, aun cuando la disminución sea importante, y que las estatinas como clase terapéutica o en forma individual tengan efectos específicos sobre el riesgo de mortalidad por EC. La relación pareció ser levemente menos pronunciada cuando se incluyeron los resultados de los estudios con estatinas, aunque esos resultados caen por debajo de las predicciones realizadas en el metaanálisis original. Los ensayos cuyos hallazgos se desvían más de las curvas de predicción son los estudios con pequeños ateromas y escasos fallecimientos.

Mortalidad total

Los únicos factores significativos que afectan la reducción del riesgo de mortalidad total son la reducción neta del colesterol, con la misma caída para todas las intervenciones aunque se tratara de fibratos u hormonas, cuando se consideran todos los estudios y todos los ensayos unifactoriales; la reducción neta del colesterol, aunque la intervención haya sido hormonal cuando se toman en cuenta los estudios unifactoriales de prevención secundaria, y la reducción neta del colesterol, cuando se trató de fibratos en ensayos de prevención primaria. Estos hallazgos son los mismos que en el metaanálisis previo, excepto para los ensayos de prevención primaria, en los cuales el análisis original no revelaba efecto significativo de la reducción neta del colesterol. Al igual que para la mortalidad por EC, no existe evidencia de ningún otro factor distinto de la proporcionalidad entre la reducción del riesgo de mortalidad total y la reducción neta del colesterol; las estatinas como clase terapéutica no parecen tener ningún efecto específico sobre el riesgo de mortalidad total. Los resultados de los estudios con estatinas incrementan levemente la relación con respecto a lo informado en el metaanálisis original y, como para la mortalidad por EC, los resultados caen por debajo de lo que se había predicho en ese trabajo.

Mortalidad no debida a EC

No existe correlación entre el grado de reducción del colesterol y el riesgo de mortalidad no debida a EC. Igualmente a lo observado en el metaanálisis anterior, el mayor riesgo de mortalidad no debida a EC se asocia con el uso de fibratos u hormonas, en conjunto o por separado.

Disminución por las estatinas

La disminución de la relación entre la reducción del colesterol y la reducción del riesgo de mortalidad es la misma para las estatinas que para otras drogas hipolipemiantes. Los cálculos para los modelos que establecen disminuciones separadas para las estatinas y para otras drogas que incluyeron todos

los estudios proporcionaron las mismas estimaciones y errores estándar para las disminuciones por estatinas que los cálculos que incluían solamente los ensayos con estatinas. Una prueba simple para calcular una diferencia entre las disminuciones por estatinas y por no estatinas, confirma la conclusión de que la relación entre la reducción en el riesgo de mortalidad y la disminución del colesterol puede ser adecuadamente explicada por una disminución común para las estatinas y para las no estatinas.

Discusión

Las reducciones en los niveles del colesterol obtenidas por las estatinas analizadas en los ensayos llevan a reducciones en el riesgo de mortalidad total y de mortalidad por EC que son cercanos a las predicciones del metaanálisis original de los autores, para las intervenciones no hormonales y sin fibratos. La inclusión de los datos provenientes de los estudios con estatinas proporciona una mejoría clínicamente moderada en las reducciones relacionadas con la mortalidad total y por EC, con respecto a la reducción neta del colesterol. Una disminución neta del colesterol sérico total del 10% se traduce en reducción esperada del 15% del riesgo de mortalidad por EC, y en disminución esperada del 11% del riesgo de mortalidad total cuando se incluyen los datos de los estudios con estatinas, en oposición a las disminuciones del 13% y del 10%, respectivamente, predichas en el metaanálisis original. Los efectos estimados de los fibratos y de las hormonas permanecen esencialmente sin modificaciones, ya que tanto hormonas como fibratos (por lo menos clofibrato y gemfibrozil) continúan asociados significativamente con el aumento del riesgo de mortalidad total, cuando el análisis incluyó todos los estudios o todos los ensayos unifactoriales. Solamente las hormonas se asocian con aumento del riesgo cuando los análisis incluyen sólo los estudios de prevención secundaria (todos unifactoriales).

Efectos de las estatinas

Los análisis establecen claramente que la reducción del riesgo de mortalidad obtenida a lo largo de períodos de 2 años o más en los estudios con estatinas es la consecuencia de la reducción del colesterol. Estos análisis excluyen los ensayos de menos de 2 años de duración, y, por lo tanto, no pueden establecer posibles efectos a corto plazo de las estatinas sobre eventos tales como la estabilización de las placas ateromatosas. Las estatinas empleadas en estos estudios no incrementaron el riesgo de mortalidad no debida a EC. El índice de reducción del riesgo de mortalidad total o debida a EC con el aumento de la disminución neta del colesterol sérico es el mismo para las estatinas que para las no estatinas. Las estatinas reducen el riesgo de mortalidad total y debida a EC más que las otras terapias actualmente disponibles, dado que disminuyen los niveles de colesterol con mayor eficacia, sin incrementar el riesgo de mortalidad no debida a EC.

Autoevaluación de Lectura

Las estatinas son drogas inhibidoras de las enzimas:

- A. Aromatasas.**
- B. Peroxidasas.**
- C. Reductasas.**
- D. Catalasas.**

Respuesta Correcta