

Resúmenes SIIC

SE AMPLIAN LAS PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS DEL SILDENAFIL

Ontario, Canadá

El citrato de sildenafil es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa tipo 5 indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil; según estudios recientes sobre disfunción endotelial, constituiría una alternativa terapéutica útil para otras afectaciones cardiovasculares.

Circulation 111(6):742-746, Feb 2005

Autores:

Gori T, Sicuro S, Dragoni S y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Cardiology, Department of Medicine, Mount Sinai and University Health Network Hospitals; Toronto, Canadá

Título original:

[Sildenafil Prevents Endothelial Dysfunction Induced by Ischemia and Reperfusion via Opening of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels: A Human in vivo Study]

Título en castellano:

El Sildenafil Previene la Disfunción Endotelial Inducida por la Isquemia y la Reperfusión a través de la Apertura de los Canales de Potasio Sensibles al Trifosfato de Adenosina: Estudio in vivo en Seres Humanos

Muchos estudios señalaron la importancia del endotelio vascular para regular los mecanismos vasomotores, tromboticos e inflamatorios fundamentales en la fisiopatología de las lesiones tisulares inducidas por la isquemia y reperfusión (IR). Al parecer, las células endoteliales son más sensibles a la IR que los miocitos y, durante la isquemia, se produce un estado de disminución de la respuesta endotelial a estímulos específicos ("disfunción endotelial") que precede y contribuye a la aparición de la necrosis tisular inducida por la IR. Algunos estudios demostraron que la exposición a períodos de isquemia breve (precondicionamiento isquémico) o a estímulos farmacológicos puede modular la sensibilidad del miocardio a las lesiones inducidas por la IR. El citrato de sildenafil es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa tipo V, enzima responsable del catabolismo del GMPc en varias regiones vasculares.

Aunque en la actualidad sólo se comercializa para el tratamiento de la disfunción eréctil, demostró efectos benéficos sobre otras condiciones cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión pulmonar.

Otros estudios recientes mostraron que la administración de sildenafil aumenta la vasodilatación dependiente del endotelio y la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria; y en modelos animales se observó que esta droga induce una protección cardíaca muy importante contra la IR. Aunque discutibles, estas observaciones se corresponden con el hecho de que tanto el óxido nítrico como el GMPc derivado de éste pueden inducir el mismo estado de protección a través de la apertura de los canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina (K_{ATP}). En modelos animales se documentó que la administración de abridores de canales de K_{ATP} inducen un estado de susceptibilidad reducida a las lesiones por IR en el endotelio y que el bloqueo con sulfonilureas inhibe el preconditionamiento isquémico de las células endoteliales.

En el presente estudio se evaluó si la administración de sildenafil podía prevenir la alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio inducida por la IR y si la apertura de los canales de K_{ATP} mediaban este efecto en un modelo humano *in vivo* de disfunción endotelial inducida por IR.

Materiales y métodos

Protocolo 1: efecto del sildenafil.

Diez varones sanos no fumadores de entre 25 y 45 años fueron incluidos en un estudio aleatorizado, a doble ciego, cruzado y controlado con placebo. Luego de su admisión, los individuos fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir placebo o 50 mg de sildenafil. Dos horas después, los sujetos regresaron al laboratorio y se les determinaron los valores de la presión arterial en posición erecta. Luego, se midió la dilatación mediada por el flujo de la arteria radial (FMD [*flow-mediated dilatation*]) y después se indujo la isquemia de dicha arteria a través de un manguito inflable a 200 mm Hg durante 15 minutos. A este período le siguió otro de reperfusión de la misma duración. Siete días después, los individuos regresaron para recibir el fármaco alternativo (sildenafil o placebo) y se repitió el protocolo descrito.

Protocolo 2: efecto de la glibenclamida. Siete voluntarios sanos fueron medicados con 5 mg de glibenclamida una hora antes de la administración de 50 mg de sildenafil. Esta dosis mostró que inhibía completamente los canales de K_{ATP} del antebrazo. Al mismo tiempo, se les administró una infusión de dextrosa al 10% para mantener la glucemia entre 80 y 120 mg/dl. Dos horas después, se determinó el FMD antes y después de la IR antes descrita.

Debido al efecto hipoglucémico potente de la glibenclamida, que requirió el ajuste continuo de la infusión de dextrosa, este protocolo no se realizó a doble ciego. Es importante mencionar que los análisis de la arteria radial se realizaron en forma aleatoria y en ciego para el investigador. Todos los individuos, menos uno, ya habían participado en el protocolo 1. Los estudios previos demostraron que la glibenclamida no tiene efectos independientes sobre la disfunción endotelial inducida por la IR.

Medición del diámetro de la arteria radial y el FMD. Las imágenes de la arteria radial se determinaron con un transductor de matrices lineal y las correspondientes al fin de la diástole y del modo B, se obtuvieron de manera digital y se almacenaron en una computadora personal. Luego, se colocó el manguito en la muñeca del paciente a 250 mm Hg por 4 minutos y 30 segundos. El FMD se calculó como el aumento máximo porcentual del diámetro arterial medido a intervalos de 5 segundos. El flujo radial inicial y el posisquémico (hiperemia reactiva) se midió a través de eco Doppler.

Resultados

Protocolo 1 Efecto del sildenafil sobre los parámetros de inicio. La administración del sildenafil provocó una disminución no significativa en el aspecto estadístico de la presión arterial promedio. Asimismo, el fármaco no tuvo efectos sobre el diámetro de la arteria radial, el flujo sanguíneo, la hiperemia reactiva o el FMD antes de la IR ($p = NS$).

Efecto de la isquemia y la reperfusión luego de la administración de placebo. El diámetro radial y el flujo sanguíneo regresaron a sus niveles basales luego de la IR ($p = NS$ para ambos, comparados con el momento previo a la IR). Luego de la IR, el FMD resultó atemperado en forma significativa respecto de los niveles previos a la misma, a pesar de cuantificarse un flujo hiperémico máximo similar (antes: $807 \pm 220\%$; después: $881 \pm 203\%$, $p = NS$).

Efecto de la IR luego de la administración de sildenafil. En el día en que el sildenafil fue administrado, el diámetro de la arteria radial y el flujo sanguíneo volvieron a sus valores basales luego de la IR ($p = NS$ comparada con la del sildenafil antes de la IR y con el placebo después). Así, la IR no afectó los valores de la hiperemia reactiva máxima (antes: $971 \pm 232\%$, después: $1064 \pm 223\%$, $p = NS$). La administración del sildenafil previno en forma completa la atemperación del FMD observada luego de la IR cuando se administró placebo ($p = NS$ comparada con la del sildenafil antes de la IR; $p < 0.001$ comparado con placebo luego de la IR; ANOVA de 2 vías).

Protocolo 2 Efecto de la glibenclamida. El diámetro de la arteria radial pre-IR basal, la hiperemia reactiva y el FMD no difirieron luego de la administración de glibenclamida y sildenafil comparada con la del sildenafil solo. Luego de la IR, los valores del diámetro arterial regresaron a los valores basales observados antes de la IR. Sin embargo, el FMD fue atenuado a valores similares a los observados en el protocolo 1 durante la administración del placebo, al demostrar un efecto inhibitorio potente del bloqueo de los canales de K_{ATP} respecto de la protección endotelial inducida por el sildenafil ($p < 0.05$ en comparación a la pre- IR).

Discusión

Varios estudios realizados en animales demostraron que un fenotipo protector análogo al preconditionamiento isquémico puede inducirse por la administración de estímulos farmacológicos como la adenosina, la bradiquinina, los dadores de óxido nítrico y los opioides. El paso más

importante de las cascadas moleculares, complejas y desencadenadas por estos mediadores, parece ser la activación de los canales de K_{ATP} .

Muchos estudios señalaron el papel del óxido nítrico endógeno (endotelial) y exógeno en la fisiología del preconditionamiento isquémico o farmacológico a través de la apertura directa de los canales de K_{ATP} o mediada por el GMPc. Esto podría tener importancia clínica, ya que la administración de dadores de óxido nítrico puede disminuir la evidencia de isquemia miocárdica durante la angioplastia y la de los bloqueantes de los canales de K_{ATP} , como las sulfonilureas (glibenclamida), prevenir el desarrollo del preconditionamiento cardíaco isquémico.

Algunas investigaciones recientes en modelos animales mostraron que la administración del sildenafil, quizá por inhibir el catabolismo del GMPc, se asoció con una disminución del tamaño del infarto de miocardio y la incidencia de arritmias luego de ligar las arterias coronarias, un efecto que en apariencia imita el del preconditionamiento isquémico.

En conclusión, los autores demostraron que la administración del sildenafil induce una importante protección endotelial a través de la apertura de los canales de K_{ATP} . Estos resultados representan la primera evidencia del preconditionamiento farmacológico cardíaco en seres humanos y una explicación mecanicista posible de este fenómeno.

Autoevaluación de Lectura

Respecto de los canales de potasio sensibles a la adenosina trifosfato, la sulfonilurea glibenclamida:

- A. Produce la apertura de dichos canales.
- B. Produce el cierre parcial de dichos canales.
- C. No actúa sobre dichos canales.
- D. Produce el cierre completo de dichos canales.

Respuesta Correcta

● MENOR PERCEPCION PROFESIONAL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR FEMENINO

Nueva York, EE.UU.

La educación continua de los médicos de todas las especialidades es necesaria para equiparar la morbilidad y la mortalidad cardiovascular entre hombres y mujeres.

Circulation 111(4):499-510, Feb 2005

Autores:

Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York; Nueva York; Boston University School of Medicine, Boston; Stanford University School of Nursing, Palo Alto y otros centros colaboradores, EE.UU.

Título original:

[National Study of Physician Awareness and Adherence to Cardiovascular Disease Prevention Guidelines]

Título en castellano:

Estudio Nacional sobre Percepción Profesional y Adhesión a las Pautas para la Prevención de la Patología Cardiovascular

Introducción

En los EE.UU., la patología cardiovascular (PCV) es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres. Los mecanismos responsables de algunas diferencias observadas entre ambos sexos todavía no son claros, pero en numerosos estudios se demostró que las mujeres reciben asistencia preventiva subóptima en lo que respecta a esta patología. Esta sería la causa de sus peores desenlaces clínicos.

La *American Heart Association (AHA)* lanzó una Guía Basada en la Evidencia para la Prevención de

la Patología Cardiovascular en Mujeres para asistir a los profesionales de la salud en la asistencia preventiva de aquellas mujeres en riesgo de desarrollar una patología arterial coronaria (PAC). Se demostró que la adopción de este tipo de lineamientos depende del profesional, el paciente y el ámbito asistencial.

El propósito de este estudio fue determinar si, entre una muestra aleatorizada de médicos estadounidenses, la prevención de la PCV varía de acuerdo con el sexo de sus pacientes. Los autores también evaluaron si la percepción de los obstáculos para adoptar tales medidas preventivas estaba determinada por la especialidad, entre médicos clínicos (Cl), tocoginecólogos (Ob) y cardiólogos (Ca).

Métodos

En noviembre de 2004 se administró un cuestionario por Internet a 500 médicos, para evaluar su percepción de los obstáculos para la prevención de la PCV y se los interrogó sobre los tratamientos preventivos implementados en pacientes de alto, mediano y bajo riesgo de PAC. De este modo, se evaluó si el sexo del paciente determinaba decisiones terapéuticas distintas cuando el resto de los factores de riesgo eran similares. En el estudio participaron 300 Cl, 100 Ob y 100 Ca que debían estar certificados en sus respectivas especialidades.

Cada uno completó un cuestionario en el que se incluía información demográfica, tipo y ámbito asistencial y características de sus pacientes. A cada médico se le presentaron 10 pacientes, se les solicitó que establecieran el riesgo de cada uno y que les recomendaran medidas preventivas. Los factores de riesgo de los pacientes, que variaban en el diseño experimental, eran la edad, el sexo, la raza, el colesterol asociado a LDL (lipoproteínas de baja densidad) y la presión arterial. Los que permanecían constantes eran el tabaquismo, el colesterol asociado a HDL (lipoproteínas de alta densidad), los triglicéridos, el tratamiento antihipertensivo con beta bloqueantes, el índice de masa corporal, los antecedentes familiares de PAC y personales de PCV.

Resultados

La muestra de profesionales estaba compuesta principalmente por hombres (Cl: 81%, Ob: 85%, Ca: 98%). Sus edades medias respectivas eran 47, 49 y 50 años; el tiempo medio de práctica desde la finalización de la residencia era de 16, 18 y 17 años, respectivamente. Se constató que de los 3 planes nacionales de prevención de PCV, los Ob eran quienes más conocían los lineamientos mencionados para mujeres de la AHA.

Las recomendaciones sobre el estilo de vida (dieta y actividad física) para los pacientes de bajo riesgo fueron subóptimas entre todos los profesionales, aun cuando los lineamientos para las mujeres indican estas medidas a todas las pacientes y son el primer abordaje del programa nacional para el control del colesterol y la presión arterial. Los médicos aconsejaron en forma personal a los pacientes de riesgo moderado y bajo respecto de la dieta, pero derivaron a los pacientes de alto riesgo a un nutricionista.

Los Ob recomendaron suplementos para prevenir la PCV, aunque los lineamientos para mujeres no lo sugieren. Todos los grupos profesionales aconsejaron suplementos con mayor frecuencia a los grupos de mediano y alto riesgo. Los suplementos más propuestos fueron los complejos minerales y multivitamínicos, ácidos grasos omega-3 y ácido fólico.

Los Ob fueron menos propensos a recomendar dieta, estatinas y actividad física a los pacientes hipercolesterolémicos de alto riesgo, a pesar de lo especificado en los lineamientos para mujeres de la AHA en caso de LDL elevadas e indicaron niacina para descender el colesterol, medida no se corresponde con las pautas.

Asimismo, los datos muestran que todos los médicos reconocieron las diferencias entre sexos en los niveles de HDL y que los Ob fueron menos propensos a identificar los niveles óptimos de triglicéridos.

La mayoría de los Cl y Ca recomendaron terapia antihipertensiva suplementaria a los pacientes hipertensos de alto riesgo que ya estaban en tratamiento con beta bloqueantes y que presentaban una presión arterial (PA) de 140/95 mm Hg. Los Ob fueron menos proclives a actuar de esa manera.

Entre los Cl, un 34% clasificó en forma correcta a los pacientes masculinos de bajo riesgo, un 47% a los de riesgo moderado y un 59% a los de riesgo elevado.

En su evaluación de pacientes mujeres, se advirtió una tendencia similar con valores respectivos de 43%, 47% y 55%. Entre los Ob, los porcentajes respectivos correspondientes a los hombres fueron de 19%, 41% y 43% y, en lo que respecta a las mujeres, 17%, 38% y 37%. El 29% de las veces, los Ca clasificaron en forma apropiada a los pacientes de bajo riesgo, el 51% a los de riesgo moderado y el 58% a los de alto riesgo. En lo que respecta a las mujeres, estos porcentajes fueron del 36%, 53% y 56%, respectivamente.

Cuando los médicos evaluaron pacientes de riesgo moderado o elevado podía predecirse de manera significativa que estos pacientes recibirían recomendaciones preventivas, como actividad física, rehabilitación cardiovascular, dieta, reducción de peso, control de la PA, manejo lipídico y tratamiento con aspirina.

Los autores señalan que algunos factores que trascienden el riesgo percibido por el profesional también pueden contribuir a las diferencias entre sexos en algunas opciones terapéuticas. Entre los casos de bajo riesgo, en los cuales la única diferencia era el sexo, éste no constituyó un factor para determinar una terapia preventiva de la PCV.

En este estudio, los médicos no se consideraron muy efectivos para ayudar a los pacientes en su prevención de la PCV y el manejo de los factores de riesgo. En particular, los Ob no resultaron eficientes para lograr cambios del estilo de vida entre sus pacientes y se consideraron menos efectivos para el control de los lípidos, PA y prevención de la patología cardíaca en general, comparados con sus colegas CI y Ca.

Un gran porcentaje de médicos acordó en que el propio paciente constituye el obstáculo más importante para la prevención de la PCV. Además, la falta de tiempo para la prevención primaria se mencionó como impedimento por CI y Ob, así como todos los médicos se refirieron a la falta de cobertura para los cambios en el estilo de vida. Sólo un bajo porcentaje de profesionales propuso que las medidas preventivas para los hombres se generalizaran a las mujeres. La mayoría mostró entusiasmo por la práctica de medicina preventiva de PCV entre mujeres, especialmente los Ob. Aunque algunos datos documentados indican que son más las mujeres que fallecen por año por una causa cardiovascular, sólo un 20% de los profesionales de todas las especialidades estuvo en acuerdo o fuerte acuerdo con tal proposición.

Discusión

En este estudio nacional existieron dos hallazgos fundamentales: las recomendaciones para la prevención de la PCV se determinan por el nivel de riesgo y las mujeres son más proclives a ser asignadas a una categoría de bajo riesgo, a pesar de que el riesgo calculado sea igual. Esto sugiere que el perfeccionamiento de los profesionales en su evaluación del riesgo coronario podría constituir un blanco educativo importante para menguar la disparidad asistencial que existe entre ambos sexos.

Esta investigación también demuestra que la percepción e incorporación de los lineamientos preventivos varía entre especialidades. Los Ob exhibieron una percepción sustancialmente menor de los lineamientos para el manejo del colesterol y la PA que los CI y son los que podrían desempeñar un papel fundamental en la evaluación y el manejo del riesgo de PCV entre las mujeres.

Fue alentador que la mayoría de estos profesionales expresara la voluntad de adoptar los lineamientos publicados. En tal sentido, el *American Collage of Obstetrics and Gynecology* fue el patrocinador más importante, junto con la AHA, de los lineamientos basados en la evidencia de la prevención de la PCV en mujeres. Los Ob mostraron un mayor conocimiento de estas pautas que el resto de los profesionales.

Las barreras para la prevención de la PCV que se mencionan en este estudio (falta de tiempo y reembolso) sugieren que tanto los formuladores de políticas en salud como las compañías aseguradoras deben tomar conocimiento de estas restricciones para un mejor servicio a la salud pública. Un hallazgo sorprendente fue que sólo un 8% de los CI, un 13% de los Ob y un 17% de los Ca era conciente de que la patología cardiovascular es responsable de más fallecimientos femeninos que masculinos por año.

En conclusión, se necesitan intervenciones para promover la percepción y adopción de los lineamientos preventivos de la PCV entre profesionales de la salud. Según los autores, estos esfuerzos educativos también podrían disminuir la disparidad en medidas preventivas que se advierte entre ambos sexos. Por otra parte, se requieren más estrategias para mejorar la adhesión de pacientes y profesionales a los lineamientos preventivos de la PCV.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo es la asistencia de las mujeres en relación con la patología cardiovascular en los EE.UU.?

- A. *Óptima.*
- B. *Estándar.*
- C. *Subóptima.*
- D. *Despreciable.*

Respuesta Correcta

● EL TRATAMIENTO CONTRA CLAMIDIAS NO REDUCE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA

Stony Brook, EE.UU.

La infección por *Chlamydia pneumoniae* se asoció con aterosclerosis, pero su tratamiento no demostró beneficios para la patología vascular.

JAMA 293(21):2641-2647, Jun 2005

Autores:

Andravs R, Berger JS y Brown DL

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Cardiovascular Medicine, State University of New York-Stony Brook School of Medicine, Health Sciences Center, Stony Brook, Nueva York, EE.UU.

Título original:

[Effects of Antibiotic Therapy on Outcomes of Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials]

Título en castellano:

Efectos del Tratamiento Antibiótico sobre los Resultados en Pacientes con Patología Arterial Coronaria

Introducción

La infección por *Chlamydia pneumoniae* se ha asociado en términos serológicos, anatomopatológicos y clínicos con el inicio y la progresión de aterosclerosis y con el desarrollo de patología coronaria. Dada la alta prevalencia de infecciones por *C. pneumoniae* y la carga considerable que representa la patología arterial coronaria (PAC), una asociación causal entre ambas podría tener implicancias importantes en el ámbito de la salud pública.

Específicamente, los antibióticos efectivos contra este patógeno podrían constituir una opción terapéutica relevante para la PAC.

Numerosos ensayos clínicos evaluaron si el tratamiento de la infección por *C.*

pneumoniae es beneficioso en la prevención secundaria de los pacientes con patología cardiovascular (PCV) estable e inestable, pero los resultados no han sido uniformes. Los autores realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados y evaluaron el efecto de los antibióticos contra clamidias sobre el desenlace clínico de los pacientes con PAC.

Métodos

Estrategia para la búsqueda.

Se realizaron búsquedas detalladas entre los estudios publicados entre 1966 y abril de 2005; también se obtuvo información de otras fuentes bibliográficas.

Selección de estudios.

Se seleccionaron los ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo sobre antibióticos contra clamidias como terapia adjunta al tratamiento estándar de los pacientes con PAC establecida. Se identificaron 110 estudios pero 90 fueron excluidos porque no se trataba de

ensayos clínicos aleatorizados. De los 20 restantes, 9 no contaban con los criterios de inclusión.

Criterios de valoración y definiciones.

La mortalidad por todas las causas se estableció como el fallecimiento por cualquier causa (cardiológica o no). El infarto de miocardio se definió como una elevación de los marcadores serológicos de daño miocárdico, asociada con modificaciones electrocardiográficas. La angina inestable se precisó como un cambio en el patrón de angina típico. En cada estudio se consideraron estos 3 criterios de valoración y también se tuvieron en cuenta las repercusiones posibles del tratamiento sobre el desarrollo subsiguiente de un síndrome coronario agudo (SCA).

Análisis estadístico.

Los autores realizaron un metaanálisis de la media de los datos estadísticos de cada ensayo individual. Los datos se analizaron de acuerdo con el principio de la intención a tratar. Además, se calculó el *odds ratio* (OR) medio a través de un modelo efectos-aleatorios de los OR y de la fijación de un intervalo de confianza (IC) del 95% por cada criterio de valoración en cada estudio. Por último, se llevaron a cabo los análisis de la sensibilidad de cada investigación para calcular su contribución al total.

Resultados

Resultados de la búsqueda

En esta búsqueda, los autores identificaron un total de 11 ensayos aleatorizados y controlados para su inclusión en el metaanálisis. Estos comprendían 19 217 pacientes (9 613 tratados, 9 604 placebo). En 4 estudios, los pacientes presentaron una PAC y en 7, un SCA.

Hallazgos cualitativos

La mayoría de los pacientes era de sexo masculino y sus edades oscilaban entre 60 y 66 años. El seguimiento fue de 3 meses a 4 años.

Tratamiento

En su mayor parte, el tratamiento se realizó con un antibiótico macrólido único: 1) roxitromicina, 2) azitromicina o 3) claritromicina. En otro de los grupos, el tratamiento incluyó metronidazol y un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol) asociado con azitromicina. Un tercer grupo de estudio se trató con amoxicilina, metronidazol y omeprazol. Por último, el grupo tratado con antibióticos recibió gatifloxacina.

Los cursos de tratamiento se extendieron de los 5 días a los 2 años. En estos ensayos, el índice de tratamiento con beta bloqueantes, antiagregantes plaquetarios y estatinas excedía el 50%. Todos los ensayos -aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo- fueron de calidad comparable. La totalidad de los análisis se realizó bajo el principio de la intención a tratar.

El seguimiento fue del 100% en 6 estudios y mayor al 98% en los 5 restantes. En 7 de los 11 estudios, los fondos provinieron, total o parcialmente, de la compañía cuyo fármaco se utilizó en el estudio.

Hallazgos cuantitativos Mortalidad

En 6 de los ensayos se encontró una reducción no significativa de la mortalidad. El índice combinado de mortalidad fue de 4.7% entre los 9 613 pacientes tratados vs. 4.6% entre los 9 604 pacientes del grupo placebo. Los autores señalan que la inclusión exclusiva de los estudios en los cuales los pacientes tenían serología positiva (n = 4 524) reveló una tendencia no significativa hacia un incremento de la mortalidad entre los pacientes con tratamiento antibiótico.

Infarto de miocardio.

Nueve de los ensayos, con un total de 18 939 pacientes, comunicaron índices de infarto de miocardio (IAM). En 7 de los estudios se demostró una reducción no significativa de este índice, mientras que en 1 se constató una disminución sustancial. El índice combinado de IAM fue de 5% entre los 9 462 pacientes tratados con antibióticos vs. 5.4% entre los 9 477 pacientes tratados con placebo.

Síndrome coronario agudo

De 10 ensayos, 8 comunicaron reducciones no significativas en los índices de SCA. El índice combinado fue de 9.2% entre los 8 897 pacientes tratados con antibióticos vs. 9.6% en los 8 881 sujetos del grupo placebo. El análisis de los 3 ensayos realizados de manera exclusiva con pacientes que presentaban serología para clamidias positiva (n = 4 548) no demostró ninguna influencia del tratamiento antibiótico sobre el desarrollo del SCA. Los autores afirman que no se

verificaron indicios de ninguna distorsión en las publicaciones.

Comentario

Hasta el momento, 11 ensayos aleatorizados evaluaron los efectos de la terapia antibiótica contra clamidias sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con PAC establecida. Este metaanálisis se diseñó para examinar y sintetizar los resultados dispares de los ensayos citados y, así, comprender el papel de los antimicrobianos en esta población de pacientes. Los autores analizaron los efectos combinados de la terapia contra clamidias sobre la mortalidad total, el IAM y el SCA y no encontraron beneficios significativos en ninguno de estos criterios de valoración.

El reconocimiento de que las bacterias y otros patógenos son inductores significativos del proceso inflamatorio y la demostración de la relación causal entre *H. pylori* y úlcera péptica constituyen las bases teóricas para considerar a los agentes infecciosos como la etiología de patologías crónicas frecuentes e importantes como la PAC. Se demostró que la *C. pneumoniae* infecta todas las células comprometidas en la aterosclerosis e induce la inflamación intraplaquetaria. Asimismo, se indicó que el tratamiento de la infección por clamidias mejora la función endotelial, detiene la agregación plaquetaria y reduce la inflamación. No obstante, ensayos posteriores no lograron reproducir consistentemente tales hallazgos en pacientes con PAC. Los autores afirman que, aunque los pacientes con alta carga patógena podrían beneficiarse del tratamiento antibiótico, el análisis que realizaron no demostró mejoría en los resultados entre los pacientes con títulos positivos para *C. pneumoniae*. Los autores creen que los tratamientos de mayor duración no serán más beneficiosos, ni que ensayos de gran magnitud muestren resultados diferentes.

Dado que la *C. pneumoniae* es una potencial etiología de los eventos coronarios agudos, los investigadores comentan que los resultados negativos de su estudio podrían deberse a que la erradicación de la *C. pneumoniae in vivo* es extremadamente difícil, aun con largos cursos de antibióticos.

Además, los monocitos infectados podrían constituir un reservorio al proteger al germen del tratamiento antibiótico. Asimismo, bajo condiciones de estrés, la clamidia ingresa en una fase persistente de su ciclo de vida que la convierte en resistente al tratamiento, pero aún capaz de inducir una respuesta inflamatoria.

Se cuestionó la capacidad de los antimicrobianos de penetrar en forma efectiva en los ateromas. Por último, la reinfección por *C. pneumoniae* es frecuente, por lo que un único curso de tratamiento podría ser insuficiente.

Conclusiones

Esta revisión sistemática y metaanálisis demuestran que, de acuerdo con la evidencia actual, la terapia antibiótica no mejora de manera significativa los resultados clínicos más importantes en pacientes con PAC. El tratamiento de estos pacientes debería centrarse en la optimización de intervenciones probadas en el estilo de vida (ejercicio, pérdida de peso, tabaquismo) y prescripciones farmacológicas (aspirina, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas).

Autoevaluación de Lectura

¿En qué términos se asocia la *Chlamydia pneumoniae* con aterosclerosis y patología coronaria?

- A. Serológicos.
- B. Anatomopatológicos.
- C. Clínicos.
- D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta