

Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

2 - Fisiopatología de la Disnea de Esfuerzo en Personas Sanas y en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Grazzini M

Department of Internal Medicine, Respiratory Disease Section, University of Florence and Fondazione Don C. Gnocchi, IRCCS, Florencia, Italia

[Pathophysiology of Exercise Dyspnea in Healthy Subjects and in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)]

Respiratory Medicine 99(11):1403-1412, Nov 2005

No siempre puede explicarse la percepción de disnea sobre la base de la relación entre factores respiratorios y cardiovasculares.

En personas sanas, la disnea puede responder a diversas causas, que incluyen el ejercicio. En sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el síntoma más frecuente que limita la capacidad de esfuerzo y el motivo más importante para derivar al paciente a un programa de rehabilitación respiratoria.

En esta revisión se intentó identificar la base fisiopatológica de la disnea de esfuerzo. Los autores analizaron la contribución de los músculos respiratorios (esfuerzo, incorporación, debilidad y fatiga), los volúmenes pulmonares funcionales, los factores vasculares y los gases en sangre arterial.

Los músculos espiratorios

Un incremento en el esfuerzo respiratorio es frecuente y ha sido descrito tanto en sujetos sanos como en aquellos con diagnóstico de EPOC. Se ha demostrado que el aumento del esfuerzo respiratorio representa el incremento en el comando motor. Es importante mencionar que el esfuerzo inspiratorio no es sinónimo de presión respiratoria. Para una presión por respiración (Pr), la percepción del esfuerzo es una función de la presión inspiratoria máxima (PIM), de manera que a mayor relación Pr/PIM es mayor la percepción del esfuerzo respiratorio. Tanto el pico de presión como la velocidad de acortamiento de los músculos inspiratorios contribuyen en forma independiente y colectiva a la disnea. Con el ejercicio, el mayor volumen corriente (VC) aumenta el volumen pulmonar al final de la inspiración, lo que fuerza al individuo a respirar a volúmenes mayores en la parte plana de la curva de presión-volumen, e incrementa la presión inspiratoria por respiración; por otra parte, disminuye la capacidad de generar presión máxima a altos volúmenes pulmonares. A la vez, la relación Pr-capacidad de generar presión máxima aumenta durante el esfuerzo progresivo en proporción a la sensación de esfuerzo. De este modo, la percepción del esfuerzo parece ser el factor dominante de la disnea en la mayoría de las circunstancias. Sin embargo, se debe ser cuidadoso en igualar la intensidad del esfuerzo con la disnea en todas las situaciones.

La disnea puede ser la señal de la incorporación de los músculos inspiratorios de la caja torácica para ayudar al diafragma. La velocidad de acortamiento de los músculos inspiratorios de la caja torácica también se correlaciona con la percepción del esfuerzo. A la vez, la activación de los músculos torácicos contribuye a la sensación del esfuerzo en personas sanas; la disnea se puede deber a la percepción central de un aumento en la respuesta respiratoria motora central dirigida en forma preferencial a los músculos inspiratorios de la caja torácica.

Con la progresión en la gravedad de la enfermedad, los pacientes con EPOC muestran un cambio en la utilización de los músculos ventilatorios desde el diafragma a los de la caja torácica

y, en parte, el grado de disnea se puede deber a este cambio. Cuando el ejercicio involucra la elevación de los brazos, la participación de los músculos accesorios en la ventilación (VE) puede disminuir y el patrón rápido y poco profundo de respiración probablemente contribuya a la sensación de disnea.

La intensidad de la disnea es mayor en pacientes con enfermedades cardiopulmonares y músculos respiratorios débiles, debido a que requiere más esfuerzo contraer un músculo débil que uno vigoroso. Por lo tanto, se debe considerar la contribución de la debilidad muscular al aumento en la percepción de disnea y a la reducción de la capacidad de trabajo.

Existe un umbral de fatiga para los músculos respiratorios: la fatiga sólo se produce cuando el nivel presión-tiempo generado excede este nivel umbral. Se acepta que la generación de presión intratorácica es el estímulo más importante para la percepción del esfuerzo inspiratorio. Sin embargo, la fatiga no tiene un efecto importante sobre la sensación de disnea durante el esfuerzo en personas sanas. En la mayoría de los pacientes con EPOC de gravedad moderada, el ejercicio de alta intensidad produce fatiga del cuádriceps pero no del diafragma. Si bien no se acepta la contribución de la fatiga de los músculos inspiratorios a la disnea en los pacientes con EPOC, puede limitar el rendimiento de ejercicio mediante un aumento en la sensación de disnea en personas sanas.

Los músculos espiratorios

Durante el ejercicio, tanto en personas sanas como en pacientes con EPOC, los músculos espiratorios son reclutados en forma progresiva. Su relajación brinda una asistencia gravitacional al movimiento descendente del diafragma. Durante el ejercicio intenso, los pacientes con EPOC ajustan la actividad de los músculos respiratorios sobre la espiración para optimizar el flujo espiratorio y la configuración toracoabdominal para asistir al comienzo de la inspiración. La utilización de los músculos espiratorios se incrementa por la limitación del flujo tanto en personas sanas como en pacientes con EPOC. A diferencia del diafragma, los músculos espiratorios contribuyen de manera importante a la percepción de disnea durante el ejercicio progresivo.

Volúmenes pulmonares funcionales

En presencia de limitación del flujo se puede desencadenar un mecanismo reflejo que afecta el patrón respiratorio al terminar la espiración en forma prematura, lo que produce un aumento en el volumen pulmonar al final de la espiración (VPFE). La limitación del flujo, la hiperinsuflación dinámica y, probablemente, el estrechamiento de la vía aérea se encuentran involucrados en la percepción de la disnea. En pacientes con EPOC, la hiperinsuflación durante el esfuerzo quizá contribuya más a los problemas mecánicos que el aumento en la resistencia al flujo o la disminución en la *compliance* dinámica pulmonar. El VC se acerca a la capacidad pulmonar total mientras haya una carga elástica significativa a los músculos inspiratorios. La hiperinsuflación también disminuye la capacidad de los músculos inspiratorios de generar presión. Una consecuencia importante de la hiperinsuflación es la restricción mecánica grave a la expansión del VC. La reducción del VPFE durante el ejercicio, al instituir alguna medida terapéutica, reduce la disnea.

Factores vasculares

Como consecuencia del cambio brusco de la presión positiva, la presión intratorácica media durante el ejercicio puede



Información adicional en www.siiisalud.com: autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

dificultar el retorno venoso e imponer una limitación a la respuesta cardiovascular al ejercicio, que produce una situación similar a la observada durante la maniobra de Valsalva. Se ha informado que los cambios mecánicos respiratorios graves en pacientes con EPOC avanzada son responsables de las alteraciones hemodinámicas y de la reducción del rendimiento durante el ejercicio. Se acepta que los cambios en la mecánica respiratoria y en la presión intratorácica pueden alterar la función cardíaca, que reduce el gasto cardíaco al dificultar el retorno venoso o al interferir sobre la función de bomba del corazón. También se puede afectar el funcionamiento del ventrículo izquierdo (VI) por un aumento en la presión negativa, mediante un incremento en la poscarga del ventrículo derecho y en la presión transmural del VI. En base a la información disponible, se acepta la interrelación potencial entre una alteración funcional de la bomba ventilatoria, la circulación y la disnea.

Gases en sangre arterial

La hipercapnia produce una necesidad desagradable de respirar aun en ausencia de una acción motora y es una contribución independiente a la disnea. Se ha investigado el papel de la hipercapnia central sobre la percepción de la disnea de esfuerzo en pacientes con EPOC. La quimiosensibilidad central explica el 28% de la variación en el pico de disnea, mientras que los factores mecánicos no parecen estar involucrados. En un grupo de pacientes con EPOC de diferente gravedad se ha demostrado que la carga de los músculos ventilatorios es uno de los factores más importantes en la percepción de la sensación de disnea en el grupo de pacientes sin retención de CO₂, mientras que en el grupo con retención del gas, un aumento en la PaCO₂ parece ser el estímulo más importante. La hipoxia es un estímulo mucho más débil de disnea; no obstante, se requiere más esfuerzo para generar un trabajo muscular dado si el contenido arterial de oxígeno disminuye, como sucede en la altitud o en la anemia. El cambio en el contenido de oxígeno puede afectar la sensación de disnea en forma directa o indirecta. La hipoxia puede actuar en forma indirecta por incremento en la VE, y de manera directa en sujetos sanos y en pacientes con EPOC. Algunos estudios en personas sanas han comunicado que, con el ejercicio, el estímulo hipóxico ventilatorio no tiene un efecto específico sobre la intensidad de la percepción de disnea, junto a su estimulación de la VE.

En pacientes con EPOC, el suplemento con oxígeno durante el ejercicio mejora la tolerancia al esfuerzo y reduce la disnea de esfuerzo. El oxígeno también puede modificar el patrón de utilización de los músculos respiratorios en pacientes con EPOC. La acidosis metabólica no tiene un efecto específico sobre la disnea más que mediante su estimulación en la ventilación.

Conclusiones

Independientemente de la relación entre los factores respiratorios y los cardiovasculares, una proporción importante en la variabilidad del puntaje de disnea permanece sin explicación, probablemente esto se deba a que la disnea es una sensación subjetiva, dependiente de los estímulos involucrados, el procesamiento central, la integración de muchos estímulos sensoriales, el contexto y la capacidad del paciente para describirla.

Como conclusión, los autores señalan que: 1) el ejercicio brinda un estímulo que contribuye a la disnea, el cual se puede aplicar a todas las situaciones patológicas; 2) la medición de los síntomas complementa las mediciones fisiológicas y ambas son esenciales y fundamentales para la comprensión integral de la tolerancia al ejercicio; 3) los mecanismos que contribuyen a la disnea se deben abordar desde un punto de vista integrador; 4) la función de los músculos respiratorios y su relación con las variables metabólicas y cardiopulmonares durante el ejercicio identifican algunos de los factores que limitan el rendimiento durante el ejercicio en pacientes con alteraciones respiratorias, y 5) la identificación de otros factores que contribuyen a la disminución de la variabilidad en la disnea durante el ejercicio puede resultar en una mejoría de la capacidad de esfuerzo de los pacientes.

3 - Efecto del Hábito de Fumar sobre Parámetros de Evolución en Intervención Coronaria Primaria por Infarto Agudo de Miocardio

Weisz G, Cox DA, García E y colaboradores

Cardiovascular Research Foundation and Center for Interventional Therapy, Nueva York; Mid Carolina Cardiology, Charlotte, EE.UU.; Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España y otros centros participantes

[Impact of Smoking Status on Outcomes of Primary Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction]

American Heart Journal 150(2):358-364, Ago 2005

La "paradoja del fumador" es aplicable a pacientes sometidos a cirugía coronaria percutánea por infarto agudo de miocardio: los fumadores presentan mayor supervivencia.

El tabaquismo se asocia con mayor riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) y de muerte por enfermedad coronaria (EC). Sin embargo, a pesar de la mayor prevalencia de síndromes coronarios agudos en los sujetos que fuman, algunos estudios sugirieron que la mortalidad después de un episodio agudo de IAM sería, en realidad, inferior en los fumadores en comparación con sujetos no fumadores, fundamentalmente luego de la terapia fibrinolítica, un fenómeno que se conoce como la "paradoja del fumador". En parte, este hallazgo quizás obedezca a la presencia de menos factores de riesgo en los individuos que fuman y que presentan IAM y al hecho de que el infarto subyacente en estos individuos tendría un componente trombótico mayor, con menos carga aterosclerótica, una característica que conferiría mejor evolución a largo plazo.

En el presente estudio se analizó la influencia del tabaquismo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, una relación que no se había estudiado con anterioridad.

Métodos

El estudio CADILLAC abarcó 2 082 participantes de más de 18 años con síntomas compatibles de IAM de más de 30 minutos pero de menos de 12 horas de duración. Además, debían presentar elevación del ST en 2 o más derivaciones contiguas o bloqueo de rama izquierda. También se incluyeron pacientes con otros patrones electrocardiográficos cuando la angiografía demostró estenosis importante y alteraciones de la movilidad de la pared.

Se excluyeron los sujetos con shock cardiogénico, antecedente de trastornos hemorrágicos o de alergia a drogas o sometidos a cirugía mayor en las 6 semanas anteriores al estudio. Tampoco se incluyeron los individuos con sangrado mayor en los 6 meses anteriores, accidente cerebrovascular en los 2 años previos, con daño neurológico permanente, antecedente de disfunción hepática o renal, leucocitopenia o plaquetopenia, entre otros criterios de exclusión.

En el momento de la internación se interrogó a los pacientes acerca de su hábito de fumar y se los clasificó en no fumadores, fumadores en el pasado (interrumpieron el hábito más de un mes antes del IAM) y fumadores actuales. También se consideró la cantidad de cigarrillos fumados por día (medio atado, medio a un atado o más de un atado).

Antes de la cateterización, los pacientes recibieron 324 mg de aspirina, 500 mg de ticlopidina o 300 mg de clopidogrel por vía oral, 5 000 UI de heparina en bolo y betabloqueantes por vía intravenosa. Los participantes fueron asignados a angioplastia con balón, angioplastia más abciximab, sólo stent o stent más abciximab. Luego de la intervención, y en ausencia de contraindicación, los pacientes recibieron antiagregantes plaquetarios, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Resultados

El 31% (n = 638) de los 2 082 pacientes inscritos en el CADILLAC nunca habían fumado, 43% (n = 898) eran fumadores actuales y 26% (n = 546) habían fumado en el

pasado. Los fumadores actuales fueron más jóvenes y presentaron diabetes o hipertensión con menos frecuencia. La ausencia de tabaquismo fue más habitual en mujeres que en varones, mientras que el antecedente de EC (por IAM anterior o por cirugía de derivación coronaria) fue más común entre los que fumaban en el pasado. Los participantes que fumaban en el momento del estudio presentaron valores más elevados de hematocrito y de recuento de glóbulos blancos y plaquetas. Los no fumadores mostraron los índices más altos de infarto anterior y de enfermedad de tres vasos; por el contrario, las demás características iniciales fueron semejantes entre los grupos.

El hábito de fumar no afectó el porcentaje de pacientes con *stent* o con tratamiento con abciximab. El índice de flujo TIMI y los diámetros intraluminales antes y después del procedimiento también fueron semejantes en los tres grupos. En cambio, el flujo TIMI-3 al inicio y luego de la cirugía fue ligeramente más frecuente en los fumadores actuales respecto de los que nunca habían fumado.

A los 30 días de observación, la mortalidad fue superior en los pacientes no fumadores e inferior en los fumadores actuales. No se encontraron diferencias a corto plazo en la frecuencia de complicaciones –reinfarto, accidente cerebrovascular, necesidad de revascularización del vaso, sangrado importante o trombosis subaguda– entre los grupos. Al año, la mortalidad fue inferior en los fumadores actuales, intermedia en los que habían fumado en el pasado y más alta en los no fumadores. Por su parte, en los primeros, el índice de mortalidad al año fue semejante entre los que fumaban menos de un atado, entre medio y un atado o más de un atado por día (2%, 3.6% y 2.3%, respectivamente; $p = 0.48$). El empleo de *stents* y de abciximab no tuvo efecto sobre la mortalidad en ninguno de los tres grupos. El modelo de ajuste, luego de considerar diversas variables de confusión –entre ellas, el hábito de fumar, edad, *stent*, tratamiento con abciximab, sexo femenino, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, infarto previo, cirugía de derivación coronaria con injerto, clase Killip 2/3, localización de la lesión coronaria y períodos transcurridos–, indicó que el tabaquismo actual o pasado no fue un factor predictivo independiente de mortalidad.

El índice de reinfarto al año también fue más alto en los fumadores; entre los fumadores actuales esta complicación fue más común entre los que fumaban menos (5.1% en los que fumaban menos de medio atado; 0.8% en los fumadores de medio a un atado y 1% en los que fumaban más de un atado por día; $p = 0.004$). En el análisis multivariado permaneció una fuerte tendencia a menores índices de reinfarto al año entre los fumadores actuales.

Entre 636 pacientes con seguimiento angiográfico de 7 meses, la frecuencia de nueva estenosis y de recidiva de la oclusión fue similar en los tres grupos. Independientemente del estado de tabaquismo se comprobó menor incidencia de reestenosis en pacientes con *stent* en comparación con aquellos sometidos a angioplastia con balón.

Discusión

El estudio CADILLAC es el más amplio realizado hasta la fecha sobre reperusión mecánica en sujetos con IAM; demuestra que los pacientes que fumaban en el momento del estudio presentaron mejor supervivencia a los 30 días y al año en comparación con los no fumadores o los que habían fumado en el pasado. Lo mismo ocurrió en términos de reinfarto. Además se observó un efecto “dosis-respuesta”: la mayor protección se registró en los que fumaban más. Estas observaciones motivan nuevo interés en la “paradoja del fumador” en sujetos sometidos a intervención coronaria percutánea por IAM. Según los expertos, el mejor pronóstico registrado en los sujetos fumadores podría atribuirse casi por completo a las características clínicas y angiográficas iniciales. De hecho, los fumadores fueron aproximadamente 11 años más jóvenes que los no fumadores y presentaron diabetes e hipertensión con menor frecuencia, factores que influyen de manera adversa en la evolución luego del IAM. Además, con mayor asiduidad, los no fumadores fueron personas de sexo femenino y pacientes con EC de tres vasos y con compromiso de la descendente anterior izquierda, elementos

que también afectan en forma negativa el pronóstico posterior al IAM. De hecho, cuando todas estas variables de confusión se consideraron en el análisis multivariado, el tabaquismo dejó de ser un factor predictivo independiente de supervivencia. Esta “paradoja del fumador”, agregan los autores, no debe interpretarse como un beneficio del tabaquismo. Los efectos cardiovasculares deletéreos del cigarrillo se manifiestan por la aparición de IAM en pacientes más de una década antes de lo esperable.

Por lo tanto, en el contexto de prevención cardiovascular primaria y secundaria, los esfuerzos deben continuar para lograr que se deje de fumar.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/06120008.htm

4 - Patrones de Citoquinas en Aire Exhalado en Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Gessner C, Scheibe R, Wötzel M y colaboradores

Department of Respiratory Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Alemania

[*Exhaled Breath Condensate Cytokine Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*]

Respiratory Medicine 99(10):1229-1240, Oct 2005

Este procedimiento permite distinguir entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable y exacerbada.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por obstrucción progresiva al flujo de aire a causa de bronquitis crónica o enfisema y por una respuesta inflamatoria anormal en el pulmón. La consecuencia final es la destrucción y pérdida del parénquima pulmonar. Se han empleado varios métodos para investigar y cuantificar la inflamación en la EPOC, entre ellos, procedimientos invasivos como la biopsia de pared bronquial, broncoscopia y lavado broncoalveolar (LBA). El esputo inducido es un estudio menos invasivo, mientras que el análisis del condensado de aire exhalado (CAE) representa un procedimiento para nada invasivo.

En este trabajo, los investigadores analizan el patrón de citoquinas en el CAE en la EPOC estable y en pacientes con exacerbación, asistidos en salas generales (grupo G) o en salas de terapia intensiva (grupo I). Los resultados se comparan con los de voluntarios normales y con los de fumadores, aparentemente sin EPOC. En opinión de los autores, la comprensión de los patrones de inflamación en estas diferentes situaciones clínicas podría conducir a optimizar la terapia.

Métodos

Se obtuvo CAE de 11 enfermos con exacerbación de EPOC grave, asistidos en terapia intensiva y con asistencia ventilatoria mecánica (grupo I); de 34 pacientes con exacerbación importante de la EPOC, tratados en salas generales (grupo G); de 40 sujetos con EPOC estable (síntomas sin cambios y ausencia de modificaciones en la medicación en las últimas 8 semanas); de 21 voluntarios sanos fumadores, y de 24 voluntarios sanos no fumadores.

Todos los enfermos con exacerbación de la EPOC estaban bajo tratamiento con antibióticos. La muestra del CAE se obtuvo entre 8 y 36 horas después de la internación; en ese momento los pacientes aún no habían recibido esteroides. El diagnóstico de exacerbación de la EPOC se basó en la presencia de por lo menos uno de tres síntomas mayores: aumento de la disnea, del volumen de esputo o cambios en la purulencia de la expectoración, con al menos una manifestación menor: tos, sibilancias, odinofagia, secreción nasal o fiebre.

En todos los pacientes se realizaron pruebas de funcionalidad respiratoria y análisis de gases en sangre capilar. Según las

normas vigentes, todos los pacientes presentaban EPOC estadio III o IV; ninguno recibía corticoides por vía oral pero todos eran tratados con teofilina y terapia por vía inhalada (corticoides, anticolinérgicos o betaagonistas de acción prolongada). En todas las muestras de CAE se determinó la actividad de amilasa para excluir contaminación con saliva. En algunos pacientes también se efectuó LBA por motivos microbiológicos. En este subgrupo (n: 14) se comparó el patrón de citoquinas del LBA y del CAE. La recolección de CAE siempre fue anterior a la broncoscopia. La concentración de interleuquinas (IL) se midió por inmunoensayo fluorescente con citometría (*cytometric bead array*, CBA). En el CAE también se determinó el nivel de proteínas.

Resultados

No se halló actividad amilasa en ninguna de las muestras por lo que se excluyó la contaminación con saliva. Los autores aclaran que la concentración de la enzima en saliva es 10 000 veces más alta que la que se registra en el CAE.

En pacientes de los grupos I y G se comprobó un aumento sustancial de la concentración de citoquinas (IL-8, IL-1beta, IL-6, IL-10, factor de necrosis tumoral alfa e IL-12p70) en comparación con aquellos con EPOC estable y voluntarios sanos fumadores y no fumadores.

Por otra parte, en los fumadores se comprobó una elevación significativa de todas las citoquinas en comparación con voluntarios no fumadores. Entre los pacientes con EPOC estable y los voluntarios sanos, las diferencias sólo fueron importantes en cuanto a IL-1beta e IL-12p70. No se detectaron diferencias notables entre los enfermos con EPOC estadios III y IV, con patología estable o exacerbada.

No se observó una correlación significativa entre los parámetros funcionales respiratorios y bioquímicos (gases en sangre) y el nivel de citoquinas en el CAE en ninguno de los pacientes o subgrupos. Lo mismo ocurrió cuando se evaluaron las variables de ventilación (presión positiva de fin de espiración, presión inspiratoria pico, volumen corriente, volumen minuto espiratorio y frecuencia respiratoria).

En los pacientes con EPOC estable (n: 40) y en aquellos del grupo G (n: 34) se analizó la influencia del tratamiento con corticoides inhalados sobre el nivel de citoquinas. Se comprobó una menor concentración de IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-10 (en dos de los casos con $p < 0.001$). En cambio no se registraron diferencias en los niveles del factor de necrosis tumoral alfa entre los sujetos con EPOC estable tratados con esteroides (n: 21) y aquellos sin tratamiento (n: 19). Hubo un efecto relacionado para IL-8, IL-1beta e IL-12. Por el contrario, en pacientes con EPOC exacerbada no se detectaron diferencias en la concentración de citoquinas relacionadas con el uso de esteroides.

Por último, no se constató una correlación significativa entre la concentración de citoquinas en el LBA y el CAE, pero los resultados no fueron iguales para todas las moléculas analizadas. La correlación fue más cercana para la IL-12p70 en comparación con cualquiera de las otras citoquinas. No obstante, añaden los autores, este análisis se basó en un número pequeño de muestras.

Discusión

La EPOC y el asma son enfermedades respiratorias inflamatorias, aunque cada una de ellas con particularidades propias. La identificación del patrón de citoquinas, útil para definir dicha inflamación, mediante el estudio del CAE sólo se empleó en un estudio de pacientes con EPOC. Este artículo es el primero que compara la concentración de dichas moléculas entre voluntarios sanos, fumadores sin EPOC, pacientes con EPOC estable y enfermos con EPOC exacerbada. Uno de los hallazgos más importantes fue el aumento de todas las interleuquinas analizadas en pacientes con exacerbación aguda respecto de los individuos con EPOC estable y los restantes participantes. En cambio, entre pacientes con enfermedad estable y voluntarios sanos sólo se comprobaron diferencias en términos de IL-1beta e

IL-12. Llamativamente, en los primeros, la concentración de citoquinas inflamatorias tendió a ser inferior en comparación con los fumadores, posiblemente porque todos los pacientes incluidos en el estudio habían dejado de fumar al menos un año antes de la inclusión en la investigación. Además, la escasa diferencia entre los pacientes con EPOC ex fumadores y los individuos fumadores pudo obedecer al tratamiento. De hecho, en los sujetos con EPOC estable, la terapia con corticoides inhalados se asoció con un descenso de los niveles de IL-1beta, IL-8, IL-6, IL-10 e IL-12 aunque no así del factor de necrosis tumoral alfa. Cabe destacar que el efecto de los corticoides tópicos en la EPOC es un tema que sigue en discusión. Sin embargo, los hallazgos de este estudio sugieren que dicha medicación ejerce un efecto dependiente de la dosis al menos sobre la concentración de IL-1beta, IL-8 e IL-12, observaciones similares a las obtenidas por otros grupos. Por su parte, los resultados en conjunto parecen avalar que el tratamiento con esteroides reduciría la frecuencia de exacerbaciones; asimismo, la menor concentración de citoquinas se asociaría con episodios agudos menos frecuentes. Sin embargo, en los individuos con exacerbaciones del grupo G no se comprobó este efecto. No obstante, cabe mencionar que en ellos el nivel inicial de citoquinas era muy superior y que posiblemente sea necesario el tratamiento con esteroides por vía sistémica para observar un efecto similar sobre los niveles de citoquinas.

En definitiva, los pacientes con exacerbación de EPOC asistidos en terapia intensiva o en salas generales tienen un importante aumento de la concentración de interleuquinas. En cambio, aquellos con EPOC estable (ex fumadores) y los voluntarios sanos presentaron un patrón similar de citoquinas, con excepción de los niveles de IL-1beta y de IL-12. Por último, los fumadores mostraron mayor concentración de todas las citoquinas analizadas en comparación con individuos no fumadores. El tratamiento con esteroides por vía inhalatoria redujo los niveles de IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 en sujetos con EPOC estable; la relación se asoció con la dosis en el caso de la IL-1beta, la IL-8 y la IL-12. En conclusión, el CAE parece ser un procedimiento muy útil para determinar el estado de inflamación en patologías respiratorias; además de ser un estudio no invasivo permitiría caracterizar diferentes grupos de enfermos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06202006.htm

5 - Revisión sobre la Eficacia de la Rosuvastatina 5 mg

Teramoto T y Watkins C

Teikyo University School of Medicine, Tokio, Japón

[Review of Efficacy of Rosuvastatin 5 mg]

International Journal of Clinical Practice 59(1):92-101, Ene 2005

Debido a su eficacia y perfil de seguridad favorable, la rosuvastatina 5 mg constituye una nueva opción terapéutica en el manejo del riesgo cardiovascular.

La enfermedad coronaria (EC) se mantiene como la principal causa de mortalidad en las naciones industrializadas y se está convirtiendo en la causa principal de muerte en el mundo. Los niveles elevados de colesterol y, en particular, del asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) constituyen factores de riesgo importantes de EC. Los resultados de estudios de prevención primaria y secundaria revelan que la reducción del LDLc puede disminuir notablemente el riesgo de EC.

Limitaciones de la terapia hipolipemiente actual

A pesar de la evidencia clara que vincula los niveles elevados del LDLc con mayor riesgo de EC y de la existencia de pautas y

objetivos para el tratamiento de la hipercolesterolemia, todavía no es óptimo el cumplimiento de las metas terapéuticas en cuanto a los niveles del LDLc. Los resultados del estudio EUROASPIRE II, una encuesta llevada a cabo en 15 países europeos, revelaron que sólo el 50.6% de los 3 180 individuos bajo terapia hipolipemiente alcanzaron niveles de colesterol total menores de 5.0 mmol/l. Algunos investigadores comunicaron que muchos pacientes mantienen la dosis inicial del medicamento sin aumentos a valores asociados con menor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. La dificultad para mejorar el perfil lipídico generó interés por nuevas terapias hipolipemientes, incluyendo estatinas más eficaces. La rosuvastatina es una nueva estatina, sumamente eficaz. En el presente trabajo los autores analizan los efectos de la rosuvastatina 5 mg sobre el LDLc y otras fracciones de lípidos.

Efectos sobre el LDLc

El análisis de 5 trabajos en poblaciones occidentales demostró la eficacia de la rosuvastatina 5 mg en la reducción del LDLc en pacientes con niveles de éste comprendidos entre 160 y 250 mg/dl y de triglicéridos menores de 400 mg/dl. Los resultados de 3 trabajos que compararon rosuvastatina 5 mg con atorvastatina 10 mg indicaron que la reducción del LDLc fue superior con la primera (41.9% y 36.4%, respectivamente). Los hallazgos de los estudios que compararon la eficacia de rosuvastatina 5 mg, simvastatina 20 mg y pravastatina 20 mg también demostraron mayor reducción del LDLc con la primera (40.6%, 35.7% y 27.1%, respectivamente). Por otra parte, en un grupo de pacientes con niveles de LDLc comprendidos entre 160 y 220 mg/dl y de triglicéridos menores de 300 mg/dl, 6 semanas de tratamiento con rosuvastatina disminuyeron los valores de LDLc en un 45% en algunos pacientes.

Posibilidad de alcanzar el objetivo terapéutico

Con la intención de evaluar la eficacia de la rosuvastatina en comparación con atorvastatina, simvastatina y pravastatina, un grupo de trabajo clasificó a los pacientes en 4 grupos. El grupo C comprendió a sujetos con EC que debían alcanzar niveles de LDLc (objetivo terapéutico, OT) menores de 100 mg/dl; el grupo B3/B4, sin EC y con 3 factores de riesgo, con OT LDLc menor de 120 mg/dl; el grupo B1/B2 sin EC con 2 o más factores de riesgo y OT LDLc menor de 140 mg/dl; y el grupo A, sin EC ni factores de riesgo y OT LDLc inferior a 160 mg/dl. Los resultados del análisis indicaron que la rosuvastatina 5 mg fue más eficaz que la atorvastatina 10 mg en el logro del objetivo terapéutico en los grupos B3/B4 y C. Asimismo, la rosuvastatina 5 mg fue más eficaz en los integrantes de los grupos B1/B2 y B3/B4. En los pacientes del grupo C, la rosuvastatina 5 mg también produjo mayores tasas de logro terapéutico en comparación con la simvastatina 20 mg y pravastatina 20 mg.

Efectos sobre otras fracciones lipídicas

Un estudio reveló que el tratamiento de 6 semanas con rosuvastatina 5 mg aumentó los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) en un 13%.

Otras experiencias demostraron que las variaciones del HDLc producidas por la rosuvastatina superaron a las de la simvastatina, atorvastatina y pravastatina. Además, la rosuvastatina 5 mg también disminuyó los niveles de colesterol total (29.6%), triglicéridos (16.4%), apolipoproteína B (32.7%) y colesterol no HDL (38.2%) y aumentó los niveles de apolipoproteína A-I (6%) en igual o mayor medida que las otras estatinas. Por otra parte, la rosuvastatina induce mayores disminuciones en los índices colesterol total:HDLc, LDLc:HDLc, colesterol no HDL:HDLc y apolipoproteína B:apolipoproteína A-I.

Eficacia de la rosuvastatina 5 mg en poblaciones de pacientes especiales

Varias poblaciones específicas generan particular interés en la evaluación de la terapia hipolipemiente debido a su mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Estas comprenden a ancianos, mujeres posmenopáusicas y pacientes con hipertensión,

diabetes, obesidad y EC. El análisis de estudios de 12 semanas indicó que la rosuvastatina 5 mg es notablemente eficaz en la reducción del LDLc, colesterol total, triglicéridos y colesterol no HDL y en el aumento del HDLc en estos pacientes. Los efectos positivos de la rosuvastatina en estos grupos serían muy similares a los producidos en la población general con dislipidemia.

Un grupo de expertos en epidemiología llegó a la conclusión de que valores de HDLc iguales a 40 mg/dl constituyen una meta realista en los sujetos con riesgo elevado de eventos coronarios. En una experiencia, el porcentaje de pacientes tratados con rosuvastatina 5 mg durante 12 meses que alcanzó valores de HDLc mayores de 40 mg/dl ascendió al 55.4% y 50% en sujetos sin síndrome metabólico y con él, respectivamente.

Relación entre beneficio y riesgo

El perfil de seguridad de la rosuvastatina con dosis de hasta 40 mg es similar al de otras estatinas (atorvastatina, pravastatina, simvastatina). En general, el agente es bien tolerado, aunque sus efectos sobre el músculo y la función hepática constituyen una preocupación importante. La evidencia indica mayor producción de elevaciones importantes de creatina quinasa y de alanina aminotransferasa con la mayor reducción del LDLc, fenómeno asociado con la dosis utilizada en la mayoría de las estatinas. Sin embargo, con dosis de rosuvastatina de hasta 40 mg, las variaciones de estas enzimas no son tan importantes, dicen los autores, con cambios mínimos con la modificación de la dosis.

Por otra parte, la proteinuria observada en pacientes tratados con rosuvastatina tendió a ser transitoria y tubular y no se asoció con deterioro renal agudo o progresivo. Los niveles de creatinina permanecieron estables o disminuyeron en los sujetos que recibieron rosuvastatina (10 a 40 mg). En conjunto, los perfiles de seguridad muscular, hepático y renal indican una relación favorable entre beneficio y riesgo.

Conclusiones

Los estudios analizados ofrecen evidencia clara de que la rosuvastatina 5 mg es notablemente eficaz en la modificación favorable del perfil lipídico. Asimismo, la eficacia de esta estatina es homogénea en una variedad de subgrupos de pacientes. Debido a la eficacia y al perfil de seguridad de la rosuvastatina 5 mg, los autores la consideran una nueva opción importante en el manejo del riesgo cardiovascular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05523006.htm

6 - Progresión de la Aterosclerosis Coronaria Subclínica. ¿La Obesidad Produce una Diferencia?

Cassidy A, Bielak LF, Zhou Y y colaboradores

Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Michigan, Ann Arbor; Department of Diagnostic Radiology, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, and Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic Foundation, Rochester; EE.UU.

[*Progression of Subclinical Coronary Atherosclerosis: Does Obesity Make a Difference?*]

Circulation 111(13):1877-1882, Abr 2005

La obesidad se asocia con la presencia y el grado de calcificación en las arterias coronarias y con la progresión de esta última en los individuos con menor riesgo de eventos cardiovasculares.

Más de la mitad de los adultos de los EE.UU. presentan sobrepeso o son obesos. Este hecho los ubica dentro de un grupo de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad debido a enfermedades crónicas, incluida la cardiopatía isquémica (CI). La

calcificación coronaria (CC), un marcador de aterosclerosis coronaria subclínica, progresa con el tiempo y predice eventos cardiovasculares (ECV) futuros. Hasta la fecha, solamente un estudio investigó la relación entre obesidad y progresión de la CC y únicamente incluyó pacientes con diabetes tipo 1. De este modo, no se cuenta con información referida al papel de la obesidad en la progresión de la CC en individuos asintomáticos sin diabetes.

El presente estudio investigó la asociación entre varios métodos para medir la obesidad y la presencia, cuantificación y progresión de la CC en personas asintomáticas, mayores de 30 años y sin diabetes. Además, se investigó la relación en subgrupos de individuos identificados con un mayor o menor riesgo de ECV sobre la base de la ecuación de riesgo de Framingham.

Material y métodos

El *Rochester Family Heart Study* (RFHS) fue un estudio con 3 974 individuos de 5 a 90 años basado en la comunidad. El estudio *Epidemiology of Coronary Artery Calcification* (ECAC) se realizó entre 1991 y 1998, examinó 1 240 participantes del RFHS y 496 individuos que vivían en Rochester, de 20 años o más, al momento de la incorporación para el estudio ECAC. Las mujeres no debían estar embarazadas ni amamantando y en ningún paciente se debía haber realizado cirugía cardíaca. Los participantes de este estudio fueron incorporados para un examen de seguimiento entre diciembre de 2000 y julio de 2004. Cuatrocientos cuarenta y tres individuos formaron la muestra final del estudio; 243 eran hombres.

De acuerdo con el índice de masa corporal (IMC) se consideró que los integrantes presentaban sobrepeso si éste era igual o mayor de 25 y que eran obesos si el IMC era 30 o más. Además se calculó la relación cintura-cadera y se definió la obesidad abdominal según el criterio del *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (ATP-III) como una circunferencia abdominal mayor de 102 cm en los hombres y de 88 cm en las mujeres. Para estimar la probabilidad de CI a los 10 años se utilizó la ecuación de riesgo de Framingham con las siguientes variables: sexo, edad, presión arterial sistólica, relación colesterol total/colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, tabaquismo y diabetes. El ATP III considera 3 categorías para la estimación de riesgo de ECV a los 10 años: menos de 10%, del 10% al 20% y mayor del 20%. En su mayoría, los participantes del presente estudio tenían un riesgo estimado de bajo a intermedio; sólo el 3.8% mostró un riesgo a 10 años superior al 20%. Por este motivo, los autores definieron el mayor riesgo como aquel a los 10 años igual o mayor del 10%, y como menor al que se hallaba por debajo de ese porcentaje. Para la medición de la CC se utilizó tomografía computarizada por haz de electrones.

Resultados

Al ingreso, la media de edad de los participantes fue de 51.1 años (entre 30.1 y 74.9 años) y 243 (54.9%) eran hombres. El tiempo medio de seguimiento fue de 8.9 años. El 25.7% de los sujetos fueron clasificados como de alto riesgo. La prevalencia de la CC aumentó con el seguimiento en ambos grupos, los de mayor riesgo tuvieron mayor cantidad de CC comparados con los de menor riesgo. El promedio anual de cambio en el área de CC fue más alto en los individuos de mayor riesgo.

El riesgo medio de CI a los 10 años fue de $7.5\% \pm 5.8\%$; el aumento de una unidad en el riesgo se asoció con una probabilidad 3.3 veces mayor de poseer CC detectable en condiciones basales. En el mismo sentido, el aumento de una unidad en el riesgo a los 10 años se asoció con una cantidad de CC en condiciones basales 80% más elevada en aquellos con una CC mayor de 0 mm² al inicio. Por último, el aumento en una unidad en el riesgo se asoció con un 60% de incremento en el cambio anual en la cantidad de CC, ajustado por la cantidad basal de CC.

En el grupo de mayor riesgo, los pacientes con obesidad abdominal al inicio tuvieron una probabilidad 3.4 veces mayor de tener CC comparados con aquellos sin obesidad abdominal. El

aumento de una unidad en el IMC resultó en una probabilidad 2.1 veces mayor de tener CC en condiciones basales en el grupo de mayor riesgo.

En el grupo de menor riesgo, el aumento en una unidad en la circunferencia abdominal, en la relación cintura-cadera y en el IMC basales se asoció con un incremento de 1.7, 2.1 y 1.5 veces, respectivamente, en la probabilidad de presentar CC basal. En condiciones basales, la obesidad abdominal se asoció con un incremento de 2.5 veces en el riesgo de tener CC detectable en comparación con aquellos sin obesidad abdominal. La obesidad se asoció con incremento del riesgo de CC en relación con los individuos de bajo peso o peso normal.

Luego de ajustar por características iniciales, ninguna de las distintas formas de medir la obesidad al inicio se asoció significativamente con la progresión de la cantidad de CC entre los participantes pertenecientes al grupo de mayor riesgo de CI. Sólo la cantidad de CC al principio del estudio predijo la progresión de la CC en este grupo.

En el grupo de menor riesgo, luego de corregir por las variables iniciales, la circunferencia abdominal, la relación cintura-cadera, el IMC y el sobrepeso, en comparación con los individuos con peso bajo o normal, estuvieron asociados en forma significativa con la progresión en la cantidad de CC. Los individuos con sobrepeso tuvieron una probabilidad del 51% de sufrir un incremento anual en la CC, comparados con los sujetos con peso normal o bajo.

La circunferencia abdominal y la glucosa en ayunas en condiciones basales se correlacionaron significativamente en la muestra total. Cuando se analizó la circunferencia abdominal en el grupo de menor riesgo y se incluyó la glucosa en ayunas, ni la una ni la otra se asociaron en forma significativa con la progresión en la cantidad de CC. Sin embargo, la glucosa en ayunas se asoció positivamente con la progresión de la CC cuando la circunferencia abdominal no se incluyó en el modelo.

No se observaron diferencias en cuanto al sexo en la relación entre la obesidad basal y la progresión de la CC.

Discusión

Los hallazgos de este estudio brindan información adicional acerca de que la obesidad tiene un valor agregado independiente al que brindan los factores de riesgo coronarios tradicionales para identificar individuos en riesgo de ECV, que de otra manera pueden ser considerados de riesgo bajo a moderado. Entre los participantes clasificados como de menor riesgo, la obesidad se asoció con progresión futura de la CC. Este es el primer estudio en demostrar que la obesidad se asocia con progresión de la CC en pacientes no diabéticos. La asociación entre las distintas formas de medir la obesidad, por un lado, y la CC por el otro produjo relaciones variables, lo cual no es sorprendente ya que la circunferencia abdominal y el IMC dan información de diferentes aspectos de la adiposidad. La circunferencia abdominal brinda información referente a la adiposidad central y se asocia con resistencia a la insulina y alteraciones en la glucosa, mientras que el IMC mide la adiposidad en general y puede estar relacionado con diferentes mecanismos patogénicos. El aumento de la circunferencia de la cadera, independientemente del incremento de la circunferencia abdominal, puede ser un indicador de una adiposidad benigna que no afecta los órganos abdominales y, en las mujeres, podría tener un efecto protector contra la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En este estudio, las distintas medidas de la obesidad se asociaron con la CC al inicio en ambos grupos de riesgo. Sin embargo, las distintas medidas de obesidad inicial se asociaron con progresión de la CC sólo en el grupo de menor riesgo. Por el contrario, en el grupo de mayor riesgo resultó un hallazgo interesante el hecho de que la cantidad de CC inicial fue el único predictor de progresión de la CC.

Las medidas que informan sobre obesidad abdominal se asocian con alteraciones en la glucosa. Cuando en el análisis del grupo de menor riesgo se incluyó la circunferencia abdominal y la glucosa en ayunas, ninguna estuvo significativamente asociada con progresión de la cantidad de CC. En forma individual, sin

embargo, la glucosa en ayunas y la circunferencia abdominal se relacionaron de manera significativa con la progresión. Estos hallazgos sugieren que el aumento en la progresión de la CC como consecuencia del incremento de la circunferencia abdominal o de la glucosa en ayunas puede obedecer a mecanismos patogénicos similares.

Los participantes obesos del grupo de menor riesgo de este estudio experimentaron una mayor progresión de la CC que los participantes con peso bajo o normal. De este modo, las intervenciones en salud pública dirigidas a prevenir la obesidad pueden ayudar a disminuir la velocidad de progresión de la aterosclerosis.

Conclusiones

Los distintos métodos para cuantificar la obesidad se asociaron con la presencia y cantidad de CC. Es importante destacar que las distintas mediciones de obesidad se asociaron con progresión de la CC en los individuos considerados de menor riesgo para ECV. Las intervenciones destinadas a la prevención primaria de la obesidad pueden ayudar a retardar la manifestación y progresión de la CC.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/dat047/06227005.htm

7 - Comparación de Ezetimibe más Simvastatina versus la Terapia con Simvastatina Sola para la Progresión de la Aterosclerosis en la Hipercolesterolemia Familiar

Kastelein JJ, Sager PT, de Groot E y Veltrix E

Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

[Comparison of Ezetimibe plus Simvastatin versus Simvastatin Monotherapy on Atherosclerosis Progression in Familial Hypercholesterolemia]

American Heart Journal 149(2):234-239, Feb 2005

El estudio ENHANCE permitirá comparar el efecto de la simvastatina versus terapia mixta con simvastatina y ezetimibe, sobre las lesiones ateromatosas de carótidas.

La aterosclerosis, enfermedad responsable de la mayoría de los eventos cardiovasculares, es consecuencia de múltiples factores, entre ellos la hiperlipidemia. El descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) demora la progresión de la aterosclerosis y reduce la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad. Por lo tanto, la disminución del LDLc es un objetivo esencial en la prevención de la enfermedad coronaria. Cuanto mayor es el descenso del LDLc, mayor es la reducción de los eventos; algunos datos recientes sugieren que cuanto más bajo es el nivel absoluto de LDLc, mayor resulta el beneficio, aun cuando la concentración de LDLc antes del tratamiento esté dentro de los valores de referencia. En la actualidad, las estatinas –drogas que inhiben la síntesis hepática de colesterol– se asocian con el descenso más importante de los niveles de LDLc. Sin embargo, en algunos pacientes el objetivo esperado no se cumple sólo con la aplicación de estatinas; en otros enfermos, el uso de estas medicaciones se ve limitado por la aparición de efectos adversos. El agregado de un segundo agente con un mecanismo complementario de acción podría ser de gran ayuda en estos casos. La administración de ezetimibe bloquea la absorción del colesterol de la dieta y de la bilis en la pared intestinal, cuando se lo administra en forma simultánea con estatinas, y se asocia con mayor descenso del LDLc, del colesterol total, de la relación entre colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), de los triglicéridos y de la apolipoproteína B, con mayor aumento del HDLc. Más aun,

la terapia combinada con estatinas y ezetimibe reduce de manera más ostensible la concentración del marcador de inflamación –proteína C-reactiva (PCR)– respecto del uso de simvastatina únicamente. Por lo tanto, el tratamiento mixto se asocia con beneficios adicionales, más allá de las ventajas relacionadas con la mejoría de los parámetros lipídicos.

Si bien el objetivo clínico del tratamiento de la hipercolesterolemia es la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y cerebrovascular, la evaluación de este parámetro requiere estudios a largo alcance. Por este motivo, las variables intermedias o sustitutas de evolución podrían brindar una oportunidad alternativa para comprobar su eficacia. Debido a que la aterosclerosis progresiva es el proceso subyacente en la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, es adecuado determinar el efecto de la terapia única con estatinas o del tratamiento mixto sobre este parámetro.

El espesor de la íntima y media en la carótida (EIM-CA), que se determina por ultrasonografía modo B, es predictivo de las lesiones ateroscleróticas determinadas en forma angiográfica y se asocia de manera independiente con eventos cardiovasculares y accidente cerebrovascular.

Numerosos estudios clínicos demostraron que el tratamiento con estatinas reduce el EIM-CA, efecto que parece dependiente de la disminución del LDLc.

Debido a que los cambios en el EIM-CA reflejan directamente la progresión o regresión del proceso aterosclerótico, es razonable pensar que este parámetro podría ser un punto de evolución más accesible para evaluar la eficacia de los tratamientos.

La hipercolesterolemia familiar (HF) es consecuencia de mutaciones en los receptores de LDL. La enfermedad cardiovascular es frecuente en pacientes con HF heterocigota (HFHe) y la mayoría de los sujetos de más de 50 años que sufren la enfermedad tienen patología cardiovascular. El LDLc se mantiene elevado toda la vida y se incrementa aun más con el paso de los años. Además, se observó que en los pacientes con HFHe, el EIM-CA permanece elevado; por su parte, investigaciones diversas sugirieron que el tratamiento hipolipemiente agresivo es beneficioso.

El *Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression* (ENHANCE) evaluará los efectos de la simvastatina como única terapia o como tratamiento mixto con ezetimibe sobre el EIM-CA en pacientes con HFHe mediante la introducción de un nuevo equipo ultrasonográfico que permitirá mediciones de mejor calidad y precisión.

Métodos

Los participantes han sido reclutados en 18 centros de dislipidemia altamente especializados en 8 países. Durante las visitas previas a la aleatorización (semanas -10 a -6) se obtiene la historia médica detallada, se efectúa el examen físico y se realizan las pruebas de laboratorio. Durante el período de lavado se realiza la ultrasonografía de inicio y después de 6 semanas, a simple ciego y con placebo, los participantes son asignados a 80 mg diarios de simvastatina más placebo o a simvastatina más 10 mg por día de ezetimibe.

Se incluyen pacientes de ambos sexos de 30 a 75 años con HFHe determinada por estudio genético o en función de parámetros clínicos: 1) xantomas tendinosos; 2) pacientes menores de 18 años con LDLc de más de 159 mg/dl; 3) un hermano con hipercolesterolemia (LDLc de más de 190 mg/dl) y xantomas tendinosos; o 4) historia familiar sugestiva de la enfermedad. Además, el participante debe presentar una concentración de LDLc de más de 210 mg/dl luego del período de lavado.

Se excluyeron enfermos con HF homocigota, insuficiencia cardíaca congestiva inestable, arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio o cirugía de derivación coronaria recientes, antecedente de operación en carótidas, insuficiencia renal o hepática; pacientes con placas en carótidas de más de 3 mm de espesor, con oclusión completa o tratados con derivados del ácido fibrótico, niacina, dosis farmacológicas de ácido gálico, aceites de pescado, resinas u otras estatinas.

El criterio de valoración primario del análisis es el cambio en el EIM-CA en 6 sitios vasculares al inicio y a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento. Por otro lado, se tendrá en cuenta la incidencia de la regresión de la placa, los cambios en el EIM-CA máximo, el porcentaje de sujetos que presenten disminución de las lesiones, la incidencia de nuevas placas en carótidas y los cambios en los parámetros lipídicos y de inflamación, entre otros puntos de análisis. También se realizará estudio ultrasonográfico femoral al inicio y a los 24 meses.

En el análisis final se incluirán todos los pacientes aleatorizados que hayan sido sometidos al menos a una medición de EIM-CA posterior a la basal. Se trabajará bajo la hipótesis de que el tratamiento combinado con simvastatina más ezetimibe producirá un beneficio más importante sobre las lesiones de carótida que la terapia aislada con la estatina. Se proporcionarán resultados por subgrupos según sexo, edad y raza.

Conclusión

El estudio ENHANCE es la primera investigación a gran escala diseñada para valorar los efectos de dos fármacos hipolipemiantes de acción distinta sobre la aterosclerosis. El trabajo internacional, aleatorizado y controlado, permitirá establecer con certeza si la combinación de ezetimibe más simvastatina es superior a la terapia aislada con simvastatina sobre la regresión de la aterosclerosis en carótida, luego de 2 años de tratamiento. Estudios posteriores, concluyen los autores, deberán determinar si los hallazgos ultrasonográficos se reflejan en una reducción de los eventos clínicos. El reclutamiento para el ENHANCE comenzó en agosto de 2002 y la finalización del estudio está proyectada hacia 2006.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat044/05728007.htm

8 - Análisis de la Evolución, Ajustado por el Riesgo, de la Reparación Endovascular del Aneurisma de Aorta Abdominal en una Gran Población

Van Marrewijk C, Leurs L, Vallabhaneni S y colaboradores

Department of Vascular Surgery, Catharina Hospital, Eindhoven, Países Bajos

[Risk-Adjusted Outcome Analysis of Endovascular Abdominal Aneurysm Repair in a Large Population: How Do Stent-Grafts Compare?]

Journal of Endovascular Therapy 12(4):417-429, Ago 2005

Los distintos stents difieren en términos de aplicabilidad y complicaciones durante el seguimiento, y los mejores resultados se obtienen con los más nuevos.

Al inicio de la década del 90 se introdujo la reparación endovascular del aneurisma de aorta (AA) abdominal como una alternativa de acceso mínimo a la reparación convencional. Para ser efectivos, los *stents* necesitan mantener la fijación, el sellado hemodinámico, la integridad mecánica y la permeabilidad durante muchos años. Un *stent* implantado en un AA está sujeto a varios factores adversos que tienden a comprometer esas funciones. El objetivo de este estudio consistió en comparar diferentes modelos de endoprótesis en términos de variables anatómicas prequirúrgicas del AA y de evolución posoperatoria. La serie EUROSTAR es ideal para este objetivo debido al número de modelos de prótesis incluidos. Este artículo brinda una gran cantidad de información para realizar una comparación detallada entre los distintos modelos de *stents*.

Material y métodos

El proyecto *European Collaborators on Stent-graft Techniques for Abdominal Aortic Aneurysm Repair* (EUROSTAR) comenzó en

1996 en respuesta a la introducción de una nueva técnica para el tratamiento de los AA. El registro se realizó sobre la base de la "intención de tratar". Este análisis abarcó pacientes que recibieron un *stent* producido comercialmente entre enero de 1994 y agosto de 2004.

Las filtraciones (*endoleaks*), la angulación/rotación (*kinking*), migración y oclusión del *stent* que aparecieron luego del primer mes del posoperatorio se incluyeron como comunicados por los investigadores individuales. Las filtraciones relacionadas con el dispositivo (tipos I y III) y las aisladas tipo II se analizaron como eventos separados. El crecimiento y la disminución del tamaño del aneurisma se consideraron sólo cuando el diámetro transversal máximo de éste cambió al menos 8 mm respecto de la medición preoperatoria.

Durante el período de observación se incluyeron 6 787 pacientes (6 341 hombres) con un promedio de edad de 72 años provenientes de 181 hospitales en 19 países. El diámetro preoperatorio medio del aneurisma fue de 58 mm (entre 30 y 145 mm) y el seguimiento promedio resultó de 21 meses.

Resultados

Las filtraciones relacionadas con la prótesis luego del primer mes se observaron en 10% de los pacientes dentro de un período de riesgo de 10 868 personas/año. El porcentaje de incidencia anual fue 6.2%, mayor para las prótesis Stentor y menor para las Zenith. Sin embargo, luego de ajustar por las características iniciales, la significación estadística sólo se conservó para los pacientes con una prótesis AneuRx o una Zenith en comparación con la Vanguard.

Las filtraciones tipo II ocurrieron en el 8% de los pacientes dentro de un período de riesgo de 11 203 pacientes/año. El porcentaje de incidencia anual fue 4.8%, menor con prótesis Stentor y mayor con Excluder; sin embargo, las diferencias observadas entre los distintos modelos se debieron a las distintas características iniciales. Aparecieron reducciones estadísticamente significativas en las filtraciones tipo II en aquellos pacientes con una prótesis AneuRx, Talent o Zenith versus Vanguard luego de la corrección por año de operación y persistió en el modelo completo ajustado.

El aumento del diámetro del aneurisma se observó en el 6% de los pacientes dentro de un período de riesgo de 11 332 personas/año. El porcentaje de incidencia anual fue de 3.3%, menor para las prótesis EVT/Ancure y mayor para las Talent. El crecimiento sólo se halló estadísticamente significativo para los sujetos con un *stent* AneuRx en comparación con pacientes con Talent.

El encogimiento (*shrinkage*) del diámetro del aneurisma en 5 veces se observó en muchos pacientes (30%) dentro de un período mucho más corto (8 931 personas/año). Se observó con más frecuencia para las prótesis Zenith y menos para las Stentor.

La migración del injerto se observó en 5% de los pacientes en un período de riesgo de 11 459 pacientes/año. El porcentaje de incidencia anual fue 2.8%, menor en los sujetos con EVT/Ancure y mayor en los que tenían una prótesis Vanguard. En el modelo ajustado comparado a la Vanguard, la significación de los riesgos disminuidos se mantuvo, excepto en pacientes con prótesis Stentor o AneuRx.

Las angulaciones del *stent* se observaron en 4% de los pacientes durante un período de riesgo de 11 387 personas/año. El porcentaje de incidencia anual fue 2.3%, mayor para los pacientes con prótesis Vanguard y menor para los que tenían una Excluder. El riesgo de *kinking* difirió significativamente entre la tercera generación de los modelos en comparación con los modelos iniciales.

La oclusión de la prótesis se presentó en el 5% de los pacientes, aunque en un período de riesgo más corto. El porcentaje de incidencia anual fue 3.2%, menor para Excluder y mayor para Vanguard.

La conversión a reparación abierta se realizó en el 3% (n = 234) de todos los pacientes. De ellas, 76 se realizaron dentro de los 30 días de la operación inicial. El porcentaje de incidencia anual fue 2%, mayor en los sujetos con EVT/Ancure y

menor en los pacientes con Zenith. El riesgo de conversión fue 2.32 veces mayor en los sujetos con EVT/Ancure y 62% menor en pacientes con Zenith en comparación con Vanguard.

En el 11% de los participantes se necesitaron una o más intervenciones secundarias. El porcentaje de incidencia anual fue 7.3%, menor para Excluder y mayor para Vanguard.

La ruptura del aneurisma tratado se observó en 56 (0.8%) de los 6 787 pacientes en un período de riesgo de 11 946 personas/año, lo que da una incidencia anual del 0.5%.

Hasta el momento de la publicación del informe no se comunicaron rupturas en pacientes con prótesis EVT/Ancure. El porcentaje de ruptura fue mayor en los pacientes con Stentor o Vanguard. Debido al pequeño número de episodios, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la prótesis Zenith en comparación con la Stentor y Vanguard.

En total, 815 (12%) pacientes murieron durante un período de riesgo de 11 953 personas/año. Dentro de los 30 días fallecieron 168 (2.5%) sujetos, de los cuales a 15 se los convirtió a cirugía abierta. De las 647 muertes tardías, 23 (4%) tuvieron una conversión a cirugía abierta. El porcentaje de mortalidad anual fue 6.8%, mayor en pacientes con *stent* Zenith y menor en aquellos con EVT/Ancure.

Discusión

Algunos estudios identificaron varios factores que pueden influir en la evolución. Los factores de riesgo relacionados con el paciente, como la edad y las comorbilidades, inciden en la evolución a corto plazo. Los factores relacionados con la morfología arterial influyen tanto en el éxito a corto plazo como en la evolución a largo plazo. Los factores relacionados con el médico, tales como el diagnóstico correcto, la factibilidad del tratamiento y la experiencia quirúrgica también influyen en la evolución. Todos esos factores han cambiado durante la evolución de la reparación endovascular, creando un potencial efecto de confusión para el análisis comparativo. La hipótesis del presente estudio señaló que existen diferencias propias entre los distintos dispositivos, lo que sugiere que hay factores relacionados con la prótesis que influyen en la evolución, por lo que esos factores fueron corregidos en el análisis. Los resultados confirmaron esta hipótesis, independientemente de todos los demás aspectos.

Este estudio también confirma la influencia de factores relacionados con la prótesis sobre casi todas las complicaciones precoces y tardías. El análisis reprodujo la diferencia ampliamente aceptada en la incidencia de filtraciones tipo II con diferentes modelos. Los cambios en el diámetro del aneurisma permanecen como marcador importante de la exclusión del aneurisma, y se han comunicado diferencias específicas que dependen de la prótesis. Ciertos *stents* (Zenith) se asocian con encogimiento más que otros.

La fijación y resistencia al *kinking* dependen de aspectos estructurales del *stent* y se pueden esperar diferencias en la evolución entre los distintos modelos.

El valor de los ganchos y las púas para mejorar la fijación está reconocido, lo cual se refleja en este estudio en el menor riesgo de migración con modelos que incorporan esos apéndices. Las prótesis sujetas parcialmente, como las EVT/Ancure tienen la potencialidad de la migración descendente.

Los modelos no soportados (EVT/Ancure) podrían tener la mayor incidencia de oclusión de las extremidades inferiores por el *stent*, debido a que la falta de soporte de la prótesis predispone a la angulación y al *kinking*, con estenosis y trombosis del injerto como resultado.

En pacientes con EVT/Ancure se observó una alta incidencia de conversión a cirugía abierta, principalmente debido a filtración, pero esta observación ya no es aplicable al nuevo Ancure. No se informaron rupturas con el EVT/Ancure, pero esto se podría deber al alto número de conversiones a cirugía abierta en este grupo. Por otro lado, la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor con la endoprótesis Excluder. Es importante señalar que 41 de las rupturas aparecieron con prótesis actualmente consideradas obsoletas (Stentor, Vanguard y AneuRx).

Conclusiones

Los distintos *stents* difieren significativamente en términos de aplicabilidad y complicaciones individuales durante los períodos de seguimiento a mediano y largo plazo.

Las diferencias en la evolución persisten luego de ajustar por factores importantes, tales como las características de los pacientes, la morfología vascular y la experiencia del operador. Si bien ninguna prótesis se destaca como la mejor, es tranquilizador notar que los resultados conseguidos con los últimos modelos son superiores a los logrados con las primeras versiones. Sin embargo, hasta ahora, la reducción del riesgo respecto del objetivo principal de la intervención (prevenir la ruptura y la muerte) se observó sólo para pacientes con prótesis Excluder. Los resultados de este análisis comparativo deberían utilizarse para encontrar un único modelo que combine todas las mejoras percibidas.

Pero la protección legal de algunos de esos modelos podría hallarse en conflicto con los mejores intereses de los pacientes.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat047/06125010.htm

9 - Efecto sobre la Supervivencia y la Internación con Bisoprolol seguido de Enalapril como Tratamiento Inicial para la Insuficiencia Cardíaca Crónica, en Comparación con la Secuencia Terapéutica Opuesta

Willenheimer R, Van Veldhuisen DJ, Silke B y colaboradores

Lund University, Department of Cardiology, University Hospital, Malmö, Suecia; Thoraxcenter, Department of Cardiology, University Hospital Groningen, Países Bajos y otros centros participantes

[Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure with Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared with the Opposite Sequence]

Circulation 112, Sep 2005

Cualquiera de las opciones para iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica resulta igualmente segura y efectiva.

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) se asocia con tasas de mortalidad y morbilidad elevadas y con costos de atención considerables. En los pacientes que presentan esta enfermedad, por lo general se agrega tratamiento con un agente betabloqueante a un régimen que contiene un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Esta secuencia parece provenir del hecho de que los efectos beneficiosos de los IECA en estos pacientes fueron demostrados previamente. Se desconoce si sería útil el empleo de los agentes betabloqueantes como tratamiento inicial, al no existir datos suficientes que establezcan cuál es el orden óptimo para el inicio de la terapéutica para la ICC. Este resultó el objetivo del *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS) III, en el cual se comparó el efecto del inicio de tratamiento como monoterapia con bisoprolol (BIS) o enalapril (ENL) durante 6 meses, seguido por la combinación de ambos agentes por un lapso de 6 a 24 meses sobre la mortalidad e internación de los pacientes que presentan ICC.

Métodos

El CIBIS III contó con un diseño multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, con 2 grupos paralelos y con evaluación a ciego del criterio de valoración primario. Participaron 128 centros de investigación de 18 países europeos. Los pacientes seleccionados fueron estratificados según la clase de insuficiencia cardíaca (definida según los criterios de la *New York Heart Association* –NYHA– en II o III) y aleatorizados para recibir tratamiento inicial con 1.25 mg de BIS 1 vez al día o 2.5 mg

2 veces diarias de ENL. La dosis de estos agentes se aumentó de manera progresiva en intervalos de 2 semanas. Este aumento fue obligatorio, a menos que estuviese prohibido debido a intolerancia por parte de los pacientes. La dosificación de mantenimiento a lograr fue de 10 mg diarios para BIS y de 10 mg 2 veces al día para ENL. El período de aumento en la dosis se siguió de una fase de mantenimiento con dosis máximas de 16 semanas para el grupo que comenzó con BIS y de 22 semanas para los que iniciaron terapéutica con ENL. Durante la etapa de tratamiento de 6 meses de duración con un único agente no se permitió el agregado de bloqueantes de los receptores de la aldosterona o de la angiotensina como terapéutica adyuvante. Una vez finalizada la fase de tratamiento con monoterapia se inició la terapia combinada, en la cual la dosis de la segunda droga que se agregó aumentó en forma progresiva, de forma similar a lo realizado durante la primera parte del estudio. En este período se inició tratamiento con bloqueantes de los receptores de la aldosterona o de la angiotensina según fuese necesario y conveniente. La duración de la segunda etapa varió entre 6 meses y 24 meses. Debido a que la inclusión de los pacientes se realizó en un intervalo de 18 meses, la duración total del estudio varió entre 1 y 2.5 años.

El criterio primario de valoración utilizado consistió en el tiempo transcurrido hasta la aparición de la combinación de mortalidad o de internación por cualquier causa durante el tiempo de duración del estudio. Los criterios secundarios incluyeron el parámetro de valoración primario al final de la fase de monoterapia y los componentes individuales del criterio primario. Otros criterios secundarios abarcaron mortalidad de origen cardiovascular y la internación por causa cardiovascular.

Se incluyeron pacientes mayores de 65 años, con insuficiencia cardíaca leve a moderada (de clase II o III según la NYHA) y estables desde el punto de vista clínico, y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$ de acuerdo con la estimación realizada mediante ecocardiografía. Los criterios de exclusión comprendieron el empleo de IECA, bloqueantes de los receptores de angiotensina o un betabloqueante por más de 7 días durante los 3 meses previos a la aleatorización, la presencia de síndrome coronario agudo en el período previo, la realización o planificación de cirugía de revascularización coronaria o intervención percutánea, la aparición de accidente cerebrovascular en el mes previo al ingreso, la frecuencia cardíaca en reposo menor de 60 latidos por minuto, la presión sistólica menor de 100 mm Hg en posición supina, el valor de creatinina plasmática $> 220 \mu\text{mol/l}$, la presencia de bloqueo auriculoventricular mayor de grado 1 sin colocación de marcapasos y enfermedad pulmonar obstructiva que contraindicase el uso de BIS. Según lo especificado en el protocolo, se consideró que el inicio del tratamiento con BIS no fue inferior al iniciado con ENL respecto del criterio de valoración primario si el límite superior en el intervalo de confianza del 95% (IC) para la diferencia entre los grupos en el riesgo absoluto fue $< 5\%$, lo que correspondió a un *hazard ratio* (HR) de 1.17.

Resultados

Formaron parte del estudio 1 110 pacientes (media de edad de 72.4 años; 68.2% del sexo masculino). La causa más frecuente de ICC entre los participantes fue la cardiopatía isquémica (62.4%) y en el 36.5% se consideró que la causa fue la hipertensión. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio fue del 28.8% y la estratificación según la clase NYHA fue equitativa.

Alrededor de la mitad, del 10% y del 20% de los pacientes presentaron antecedentes de infarto de miocardio, vasculopatía periférica y diabetes, respectivamente.

El 84.3% de los participantes recibía diuréticos. Durante el ensayo, el empleo de bloqueantes de los receptores de la angiotensina y de digoxina presentó un cambio menor en los 2 grupos de tratamiento, dado que el 14.3% y 30.7% de los participantes asignados inicialmente a BIS los recibía al ingreso en el ensayo, en comparación con el 14.1% y 32.7% en su finalización. En el grupo asignado a terapéutica inicial con ENL, los porcentajes tampoco fueron muy diferentes.

En el análisis por intención de tratar (que incluyó a todos los participantes asignados a tratamiento) se detectaron 178 pacientes (35.2%) con criterio de valoración primario en el grupo BIS y 186 (36.8%) en los asignados a ENL (diferencia absoluta: -1.6%; IC: -7.6 a 4.4%; HR: 0.94; $p = 0.019$ para la comparación entre la ausencia de inferioridad de BIS en comparación con ENL).

En el análisis de la muestra por protocolo (es decir, aquellos pacientes tratados según lo estipulado por el protocolo de estudio y que demostraron adhesión y buena tolerancia en las visitas de seguimiento) se detectaron 163 pacientes (32.4%) con criterio de valoración primario en el grupo asignado a BIS en comparación con 165 (33.1%) asignados a tratamiento inicial con ENL (diferencia absoluta: -0.7%; IC: -6.6 a 5.1%; HR: 0.97; $p = 0.046$ para la comparación entre la falta de inferioridad de BIS en comparación con ENL). En consecuencia, no se comprobó que el BIS fuese inferior al ENL al realizar este tipo de análisis.

En el grupo de pacientes que inició terapéutica con BIS se registraron 65 defunciones y 151 hospitalizaciones, en comparación con 73 y 157 casos en el grupo ENL, respectivamente (HR: 0.88; $p = 0.44$ para la diferencia entre los grupos en relación con los fallecimientos y HR: 0.95; $p = 0.66$ para la diferencia entre la hospitalización entre los 2 grupos).

En el análisis de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se detectó interacción significativa respecto del criterio de valoración primario ($p = 0.001$). En los participantes cuyo porcentaje de fracción de eyección fue inferior al 28%, el tratamiento inicial con BIS fue claramente superior al del inicio con ENL (HR: 0.61; IC: 0.44 a 0.85; $p = 0.003$), mientras que se observó una tendencia opuesta en aquellos cuyo valor de la fracción de eyección fue superior a la señalada previamente (HR: 1.23; IC: 0.94 a 1.61; $p = 0.13$). Esta interacción se debió principalmente a la diferencia en las internaciones por causas no originadas en el aparato cardiovascular durante la etapa de tratamiento con monoterapia. De los participantes asignados a comenzar con BIS, se detectaron 35 hospitalizaciones no debidas a trastornos cardiovasculares, en comparación con 39 entre los que iniciaron su terapia con ENL (9 contra 22 si la fracción de eyección fue menor del 28% y 26 contra 17 con un valor de corte superior para este parámetro). Se observó el mismo patrón si se empleaba como punto de corte un valor del 30% para la fracción de eyección.

Discusión

Los resultados del CIBIS III indicaron que, en pacientes con insuficiencia cardíaca leve a moderada (clases de la NYHA II a III) y deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, no se hallaron diferencias en términos de eficacia y seguridad entre el inicio del tratamiento con BIS seguido de ENL y a la inversa. En términos de la combinación de mortalidad e internaciones se obtuvieron resultados similares con las 2 estrategias, con curvas estadísticas de Kaplan-Meier superpuestas. El criterio estadístico preespecificado de falta de inferioridad en cuanto al inicio del tratamiento con BIS en comparación con ENL se cumplió en el análisis según intención de tratar pero no en el análisis por protocolo. Sin embargo, el valor superior en los IC según este análisis se halló muy cerca del criterio preestablecido de ausencia de inferioridad, mientras que fue claramente inferior en el análisis según intención de tratar. Respecto de la evaluación de falta de inferioridad de un abordaje en comparación con otro, el análisis por protocolo es, en general, el enfoque preferido y más conservador. No obstante, en ensayos como el CIBIS III, con períodos prolongados de seguimiento, resulta dificultoso definir este tipo de análisis.

Los autores concluyen señalando que, aunque no se comprobaron diferencias en términos de falta de inferioridad para el inicio de la terapéutica para la ICC con BIS o con ENL de acuerdo con el análisis por protocolo, los resultados que hallaron indicarían que la utilización de BIS como primer agente sería tan segura y efectiva como la de ENL.

10 - La Hipertrigliceridemia se Asocia con las Concentraciones de Pre-Beta-HDL en Sujetos con HDLc Bajo Familiar

Söderlund S, Soro-Paavonen A, Ehnholm C y colaboradores

Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Helsinki; Department of Molecular Medicine, Biomedicum, National Public Health Institute, Helsinki, Finlandia

[Hypertriglyceridemia is Associated with Pre-Beta-HDL Concentrations in Subjects with Familial Low HDL]

Journal of Lipid Research 46(8):1643-1651, Ago 2005

Los sujetos con HDLc bajo familiar presentan también baja concentración plasmática de pre-beta-HDL.

El nivel plasmático de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se correlaciona inversamente con el riesgo de cardiopatía isquémica y un mecanismo podría ser su función en el transporte inverso de colesterol (TIC), desde las células periféricas al hígado. Los aceptores extracelulares iniciales del colesterol celular son las apolipoproteínas A-I (apoA-I), también llamadas pre-beta-HDL, que pueden ser partículas discoidales, con dos o tres moléculas de apoA-I unidas con fosfolípidos y colesterol no esterificado, o apoA-I libres de lípidos.

En la actualidad hay poca información sobre la concentración de pre-beta-HDL en pacientes con dislipidemias familiares o en sujetos normolipémicos sin alteraciones lipídicas. Por este motivo, los autores investigaron los niveles séricos de pre-beta-HDL y los factores reguladores más importantes de su metabolismo en sujetos con HDLc bajo familiar.

Material y métodos

Se incluyeron 131 participantes, de los cuales 67 eran integrantes de 35 familias caracterizadas por presentar HDLc bajo y enfermedad coronaria (EC) prematura, y 64 controles normolipémicos. La edad varió entre los 30 y 60 años, el diagnóstico de EC se corroboró por coronariografía o por el antecedente de infarto de miocardio. El valor requerido de HDLc fue < 0.9 mmol/l en los hombres y < 1.1 mmol/l en las mujeres; de los triglicéridos (TG), < 2.3 mmol/l, y colesterol total < 6.3 mmol/l en los hombres y < 6.0 mmol/l en las mujeres. Se obtuvieron muestras de sangre de todos los participantes para las determinaciones correspondientes a la investigación.

Resultados

La distribución de edad fue similar entre los grupos. De los participantes con bajo HDLc, 31 presentaban EC y 36 no; este grupo mostró mayores porcentajes de hipertensos, índice de masa corporal, índice cintura/cadera (ICC), niveles de glucosa e insulina en ayunas, HOMA IR, TG, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)-TG y apoB.

El grupo afectado mostró menor concentración de pre-beta-HDL (apoA-I presente en las partículas pre-beta-HDL) que los controles. Además, la cantidad relativa de pre-beta-HDL (porcentaje de apoA-I en las partículas pre-beta-HDL) fue significativamente menor entre los familiares afectados con HDLc bajo que en el grupo control. Lo mismo se observó respecto de HDL2c, HDL3c, apoA-I, apoA-II, LpA-I y LpA-I/LpA-II. Los hombres afectados presentaron mucho menos pre-beta-HDL que las mujeres afectadas y que los hombres controles. Los familiares con HDLc bajo fueron asignados a dos subgrupos de acuerdo con la presencia de EC; los que presentaban EC tuvieron menos pre-beta-HDL.

La actividad plasmática posheparina de la lipasa hepática (LH) y de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) estuvo significativamente aumentada en los familiares afectados respecto del grupo control; por el contrario, la actividad de la lipoproteína lipasa se encontró sustancialmente disminuida. La actividad y la concentración de la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) fue más baja en los miembros afectados que en los controles.

Las HDL3 de los miembros afectados con HDLc bajo familiar contenían relativamente más TG y menos colesterol libre, ésteres de colesterol y fosfolípidos que las HDL3 de los controles. Las HDL2 del grupo con HDLc bajo familiar tuvieron relativamente más TG pero menos colesterol libre y fosfolípidos que las de los controles. La concentración de pre-beta-HDL se correlacionó positivamente con los TG en el grupo con HDLc bajo. También se observó una correlación positiva luego de la exclusión de los sujetos con EC. Las concentraciones de pre-beta-HDL correlacionaron positivamente con los niveles de apoB y TG. En los sujetos con HDLc bajo familiar, las mayores concentraciones de pre-beta-HDL se asociaron con el sexo femenino. Por su parte, en el grupo control, la concentración de pre-beta-HDL mostró una correlación positiva con la LpA-I y con el ICC, pero ninguna correlación con los TG, el colesterol total o la apoB. En este grupo, las mayores concentraciones de pre-beta-HDL se asociaron con el sexo masculino.

En los individuos con HDLc bajo familiar, las contribuciones relativas de las diferentes variables a la concentración de pre-beta-HDL fueron, en orden decreciente, los TG, el HDLc, la glucosa y el sexo; por otro lado, en los controles, fueron el sexo, el HDLc, la concentración de PLTP, la edad y la insulina.

La mayor actividad de la LH se asoció con el sexo masculino en el grupo con HDLc bajo y correlacionó positivamente con el ICC, los TG y el VLDLc, e inversamente con HDLc y HDL2c. En los controles mostró una correlación inversa con HDLc, HDL2c y LpA-I.

Discusión

Los autores comunicaron que los miembros con HDLc bajo familiar, además de la reducción de estos niveles, muestran disminuciones marcadas en las concentraciones de pre-beta-HDL. Las partículas pre-beta-HDL cumplen una función fundamental en el TIC, que se considera la mayor función antiaterogénica de las HDL.

En este estudio, en los pacientes afectados con HDLc bajo se observó una correlación positiva entre la concentración de pre-beta-HDL y los TG, entre ellos, el nivel plasmático de TG fue el predictor más potente de las concentraciones de pre-beta-HDL. Esta correlación puede explicarse por el aumento de la depuración de las HDL enriquecidas con TG por la hidrólisis mediada por la LH. Este grupo muestra niveles de TG más altos y aumento de la actividad de la CETP, que produce las HDL ricas en TG, el sustrato preferido de la LH y, como resultado, se liberan partículas pre-beta-HDL.

Al analizar la asociación entre pre-beta-HDL y TG, debe destacarse que las pre-beta-HDL mostraron una correlación positiva con los TG en los sujetos sin EC.

Esta correlación también se observó en los pacientes con EC, aunque no fue significativa. Puede asumirse que el mecanismo de defensa falló en los pacientes con HDLc bajo y EC. Un mecanismo potencial para esta falla puede ser el aumento del catabolismo de las apoA-I. Efectivamente, los miembros con HDLc bajo sin EC tienden a mostrar más pre-beta-HDL que aquellos sin EC.

En el grupo control no se observó una correlación significativa entre los niveles plasmáticos de TG y la concentración de pre-beta-HDL; esto podría deberse a que los sujetos normolipémicos no presentan incremento en los TG y la depuración de las HDL por la LH no se encuentra aumentada.

La actividad de la CETP y de la LH fue mayor en las personas con HDLc bajo que en los controles. De este modo, la disminución en los niveles de pre-beta-HDL en los afectados con HDLc bajo no puede atribuirse al deterioro en la formación sino al aumento en la depuración de la apoA-I. Esta puede ser catabolizada por el riñón o el hígado si no es remodelada a HDLc de tamaño mediano. El catabolismo de la apoA-I libre en lípidos podría encontrarse aumentado en personas con HDLc bajo y producir la disminución en la concentración de las pre-beta-HDL.

La actividad de la LH mostró una asociación inversa con el HDLc y el HDL2c. En sujetos con dislipidemia combinada, la hipertrigliceridemia prolongada junto con el aumento en la actividad de la LH podrían ser los mecanismos centrales para el descenso del HDLc.

La conversión de las HDL pequeñas, mediada por la PLTP, también genera las partículas pre-beta-HDL. En los sujetos con HDLc bajo, tanto la actividad como la masa de PLTP fueron significativamente más reducidas que en los controles.

Además, en estos pacientes no se observó correlación entre los niveles de pre-beta-HDL y de LH, PLTP o CETP, lo que apoya la idea de que el deterioro en la formación de pre-beta-HDL vía conversión de HDLc no puede ser el mecanismo responsable de la disminución de las pre-beta-HDL observada en estas personas.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados del presente estudio, los autores concluyen afirmando que las personas con HDLc bajo familiar presentan baja concentración plasmática de pre-beta-HDL. La variable más potente para predecir esta concentración fue el nivel de TG séricos. La hipertrigliceridemia produce un aumento en las partículas HDL ricas en TG, que son rápidamente hidrolizadas por la LH. Un mecanismo responsable del aumento del riesgo cardiovascular en personas con HDLc bajo familiar podría ser el deterioro en el TIC, en el cual las partículas pre-beta-HDL actúan como aceptores primarios del colesterol celular, que se encuentra disminuido en estos pacientes respecto de los sujetos normolipémicos. Sin embargo, más que un deterioro en la formación de pre-beta-HDL, estos individuos pueden presentar un aumento en la depuración metabólica de las apoA-I libres de lípidos y, como resultado, se produciría una disminución en la concentración de pre-beta-HDL.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dat047/06208013.htm

11 - Depresión y Adhesión al Tratamiento en Pacientes Ambulatorios con Cardiopatía Isquémica. Conclusiones del *Heart and Soul Study*

Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA

The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Mount Sinai School of Medicine, Nueva York; San Francisco Department of Public Health, Section of General Internal Medicine, Department Veterans Affairs Medical Center; Departments of Medicine and Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco; EE.UU.

[*Depression and Medication Adherence in Outpatients with Coronary Heart Disease. Findings from the Heart and Soul Study*]

Archives of Internal Medicine 165(21):2508-2513, Nov 2005

En pacientes ambulatorios con cardiopatía isquémica, la depresión se asocia con falta de adhesión al tratamiento y podría constituir un mecanismo que puede incrementar la incidencia de eventos cardíacos.

La depresión mayor es un factor de riesgo establecido de morbilidad y mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica (CI). Los factores psicosociales, como la depresión, fueron recientemente identificados entre los 9 factores de riesgo modificables, junto con diabetes, tabaquismo e hipertensión arterial, que componen más del 90% del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) en todo el mundo. Se han postulado varios factores biológicos como mecanismos potenciales por los cuales la depresión puede ocasionar eventos cardíacos; entre ellos, el aumento del nivel de catecolaminas, de cortisol, de activación plaquetaria, de los mediadores de la inflamación, y los efectos adversos de los fármacos antidepressivos. Sin embargo, la falta de adhesión a las medidas de prevención y tratamiento también se pueden asociar con depresión y contribuir al incremento del riesgo de eventos cardíacos en pacientes en estado depresivo.

Para determinar si la falta de adhesión constituye un mediador en la relación entre depresión y evolución cardiovascular, primero es necesario investigar si la depresión se asocia con falta

de adhesión en pacientes con CI estable y si esta relación varía según la severidad de los síntomas depresivos. Los autores evaluaron la asociación entre depresión y no adhesión al tratamiento en 940 pacientes ambulatorios con CI estable provenientes del *Heart and Soul Study*.

Material y métodos

El *Heart and Soul Study* fue un estudio prospectivo de factores psicosociales y evolución de la salud en pacientes con CI. Se identificaron los pacientes ambulatorios con CI documentada provenientes de 2 *Veterans Affairs Medical Centers*, un centro médico universitario y 9 clínicas comunitarias del norte de California. Los pacientes fueron elegibles si presentaban 1 de los siguientes criterios: antecedente de IAM, evidencia angiográfica de estenosis coronaria de al menos el 50% en por lo menos una arteria coronaria, antecedentes de isquemia inducida por el esfuerzo, de revascularización coronaria o diagnóstico de CI realizado por un médico. Se excluyeron los pacientes que no podían caminar al menos una cuadra o que planeaban mudarse de la zona en los siguientes 3 años. De los 1 024 pacientes incorporados fueron excluidos 84 debido a que no recibían tratamiento cardiológico, por lo que este estudio reunió un total de 940 participantes.

La variable predictor principal fue el estado de depresión mayor actual (en el mes anterior), definida según los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*; para confirmar la depresión mayor se utilizó el *Computerized Diagnostic Interview Schedule-IV*, una versión computarizada validada del *National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule*. La variable predictor secundaria fue la gravedad de los síntomas depresivos; para cuantificarla se utilizó el punto 9 del *Patient Health Questionnaire* (PHQ). A partir del puntaje obtenido, los participantes fueron clasificados como: sin síntomas de depresión o con síntomas mínimos (puntaje PHQ de 0 a 3); con síntomas depresivos leves a moderados (puntaje del PHQ de 4 a 9); o con síntomas depresivos graves (puntaje del PHQ igual o mayor de 10).

Se registró la adhesión total al tratamiento (y no a algún fármaco en particular) con el empleo de 3 preguntas basadas en las que se utilizaron en el estudio *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA), cuyo objetivo fue investigar: 1) con qué frecuencia el paciente tomó la medicación prescrita en el último mes; 2) con qué frecuencia olvidó tomar 1 o más de los fármacos prescritos en el último mes; y 3) con qué frecuencia decidió saltar una o más veces la droga indicada en el último mes.

Entre las razones por las que se eligió valorar la adhesión a partir de la información aportada por el propio paciente, los autores refieren que éste es un método validado como predictor confiable; su aplicación en un estudio sobre hipertensión estableció una correlación más estrecha con las variables analizadas en comparación con el registro de la adhesión por conteo de los comprimidos. Además, señalan, los otros métodos de cuantificación de la adhesión no resultaban apropiados para los fines de este estudio.

Resultados

De los 940 pacientes, el 22% presentaba depresión actual según la versión computarizada del *Diagnostic Interview Schedule*. En comparación con los pacientes no deprimidos, aquellos con depresión con mayor frecuencia eran más jóvenes, mujeres, solteros y tenían un ingreso anual inferior a los 20 000 dólares. También con mayor asiduidad los pacientes deprimidos carecían de apoyo social, presentaban mayor incidencia de tabaquismo y mayor índice de masa corporal, menos antecedentes de revascularización y más probabilidad de presentar episodios semanales de angina. Los participantes deprimidos utilizaban estatinas y antidepressivos con mayor frecuencia, tenían peor función cognitiva y mayor fracción de eyección. No se observaron diferencias en la cantidad de fármaco cardiovascular indicado entre los 2 grupos. En total, el 7% de los participantes informó no ingerir la droga según había sido

prescripta. Los participantes con depresión comunicaron con mayor frecuencia no haber tomado la droga según la prescripción, haber olvidado su toma o decidido saltarla. Luego del ajuste por las posibles variables de confusión, la depresión permaneció asociada a los 3 factores de falta de adhesión, aunque la asociación de depresión con el olvido de la ingestión de la droga no fue significativa.

En total, el 5% de los pacientes con un puntaje del PHQ que varió entre 0 y 3 informó no tomar la droga tal como fue prescripta; esto sucedió en el 7% de los pacientes con puntaje de 4 a 9 y en el 14% de los que tenían un puntaje igual o mayor de 10. En comparación con los pacientes sin depresión o con síntomas mínimos, en los pacientes con síntomas severos la probabilidad de no tomar la droga tal como se les había indicado fue 3 veces mayor. Esta asociación se mantuvo aun después del ajuste por las variables de confusión.

Los autores no observaron diferencias en la asociación entre depresión y falta de adhesión al tratamiento por utilización o no de aspirina, estatinas o bloqueantes del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, la asociación entre depresión y falta de adhesión al tratamiento difirió entre pacientes que recibían, o no, betabloqueantes.

Discusión

Los autores informaron que la depresión se asoció con falta de adhesión al tratamiento en 940 pacientes ambulatorios con CI. Si bien los participantes en este estudio tuvieron adhesión total elevada, aquellos con depresión comunicaron con mayor frecuencia no ingerir su fármaco tal como había sido prescripto, olvidaron tomarlo o decidieron saltar alguna dosis. Además, los pacientes con síntomas de depresión grave fueron más propensos a no adherir a la medicación. Esta asociación entre depresión y falta de adhesión persistió luego del ajuste por otros factores que pueden afectar la adhesión al tratamiento; entre ellos: edad, raza, educación, apoyo social y gravedad del compromiso cardíaco.

El presente estudio, señalan los expertos, fue el primero en examinar la asociación entre depresión y adhesión al tratamiento en pacientes con CI estable, demostró que la depresión más grave se asocia con mayor falta de adhesión. La asociación entre depresión y falta de adhesión tiene varias razones: en primer término, las expectativas sobre el beneficio del tratamiento constituyen un componente fundamental para la adhesión del paciente; con frecuencia los individuos deprimidos tienen una perspectiva desesperanzada, la cual puede comprometer cualquier confianza en los beneficios del tratamiento. En segundo lugar, la depresión puede estar acompañada de falta de energía y concentración para seguir las recomendaciones del tratamiento. En tercer orden, los pacientes deprimidos pueden ser más sensibles a los efectos adversos de los fármacos y, por lo tanto, más propensos a abandonar el tratamiento. Además, es posible que la falta de adhesión conduzca a la depresión.

La depresión, señalan los autores, se asoció con falta de adhesión al tratamiento incluso luego de corregir por diferencias en la angina y antecedentes de revascularización entre los participantes deprimidos y los que no lo estaban. La depresión, al parecer, se asoció con falta de adhesión entre los participantes tratados con betabloqueantes, pero no entre los que no utilizaban estos fármacos. Es posible que los pacientes deprimidos que toman este tipo de fármacos sean menos propensos a seguir el tratamiento debido a la creencia de que los betabloqueantes provocan síntomas depresivos, o porque tienen un mayor grado de sensibilidad a los efectos adversos de este grupo de fármacos. Sin embargo, los autores no investigaron específicamente la adhesión a los betabloqueantes y, dada la baja incidencia de falta de adhesión en general observada en este estudio, estas consideraciones *post hoc* pueden ser poco precisas. Los participantes de este estudio tuvieron, en general, una muy buena adhesión al tratamiento; dado que éstos eran voluntarios motivados por participar de un ensayo de investigación, la adhesión probablemente fue mayor respecto de la población general de pacientes con CI.

Conclusiones

La depresión se asoció con falta de adhesión al tratamiento en una amplia población de pacientes ambulatorios con CI. Estos hallazgos deberían dirigir la atención hacia la falta de adhesión como posible mecanismo por el cual la depresión produciría eventos cardíacos y establecer este aspecto como un objetivo potencial para mejorar la evolución cardiovascular en pacientes deprimidos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06227002.htm

12 - El Síndrome Metabólico: Nueva Definición Mundial

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J

Department of Endocrinology and Metabolism, St. Marys Hospital Londres, Reino Unido; International Diabetes Institute, Melbourne, Australia

[*The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition*]

Lancet 366(9491):1059-1062, Sep 2005

El tratamiento del síndrome metabólico se debe concentrar en cambios en el estilo de vida. Los autores esperan que los nuevos criterios de la International Diabetes Federation ayuden a identificar los individuos con mayor riesgo.

Los constituyentes del síndrome metabólico son la obesidad visceral, la dislipidemia, la hiperglucemia y la hipertensión arterial (HTA). Si bien la asociación de esos factores de riesgo se conoce desde hace más de 80 años, el conjunto recibió mayor atención a partir de 1998, cuando Reaven describió el síndrome X, integrado por resistencia a la insulina, hiperglucemia, HTA, bajos niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y triglicéridos. En esa definición se omitió la obesidad, actualmente considerada un componente fundamental, especialmente la obesidad visceral. Luego se propusieron varios nombres, el más popular de los cuales es el de síndrome metabólico.

Se sugirieron varias causas para explicar este síndrome, como la resistencia a la insulina, la obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia, si bien la etiología no se conoce. Probablemente están involucrados diferentes factores, muchos de los cuales se relacionan con los cambios en el estilo de vida. La mayor importancia del síndrome es su contribución a la identificación de individuos con alto riesgo de adquirir diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV).

Se han propuesto varios criterios diagnósticos. El primero de ellos lo planteó el grupo de diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999, cuyo criterio principal fue la resistencia a la insulina o sus sustituidos, deterioro de la tolerancia a la glucosa o diabetes, juntos o con al menos 2 de los siguientes: HTA, hipertrigliceridemia o descenso del HDLc, obesidad (medida como índice cintura/cadera o como índice de masa corporal) y microalbuminuria.

El *European Group for the Study of Insulin Resistance* excluyó los sujetos con diabetes y mantuvo como criterio la hiperinsulinemia. El criterio para la obesidad fue la circunferencia abdominal, con diferentes puntos de corte para las otras variables.

En 2001, el *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (ATP-III) postuló que para el diagnóstico de síndrome metabólico se requería la presencia de 3 de los siguientes 5 componentes: obesidad central, HTA, aumento de los triglicéridos, descenso del HDLc e hiperglucemia en ayunas.

Las distintas definiciones inevitablemente produjeron confusiones importantes y dificultad en la comparación entre los

estudios. La prevalencia del síndrome en una población dada cambió independientemente de la definición utilizada, pero se identifican diferentes individuos. Lo importante de las distintas definiciones es cuál de ellas tiene el mayor poder predictivo para diabetes o ECV.

Los criterios del ATP-III fueron superiores a los de la OMS en el *San Antonio Study*, pero los de la OMS predijeron mejor la ECV en hombres finlandeses. Otro problema con ambas definiciones fue su aplicabilidad a diferentes grupos étnicos, especialmente en lo relativo a los puntos de corte de obesidad. Esto sugiere la necesidad de puntos de corte diferentes para diferentes grupos étnicos, al menos para esta condición.

La *International Diabetes Federation* (IDF) definió los criterios teniendo en cuenta que debía ser una definición práctica y aplicable en cualquier país para la identificación de individuos con alto riesgo de ECV y diabetes, y que permitiera la comparación de diferentes estudios. Estos criterios se anunciaron en el consenso realizado en 2004. Se consideró que la diabetes y la resistencia a la insulina habían sido enfatizadas en exceso como variables centrales en las primeras definiciones. La medición de la resistencia a la insulina es poco práctica, si bien queda claro que varios componentes del síndrome, especialmente la circunferencia abdominal y los triglicéridos, correlacionan estrechamente con la sensibilidad a la insulina.

La obesidad central se consideró un criterio esencial debido a su relación con la ECV y con otros componentes del síndrome, y a que la obesidad central probablemente constituya la etapa inicial en la cascada etiológica que lleva a la manifestación del síndrome metabólico completo. El nivel de corte seleccionado para la circunferencia abdominal fue el mismo utilizado en el *European Group for the Study of Insulin Resistance* y menor del de las recomendaciones emitidas por el ATP-III, debido al aumento en otros factores de riesgo de ECV en el estudio *Euroipids* (sujetos blancos de origen europeo independientemente del lugar del mundo donde vivan) cuando la circunferencia abdominal es superior a 94 cm en el hombre y 80 cm en la mujer. Se incorporaron puntos de corte específicos de acuerdo con el origen étnico para la circunferencia abdominal, basados en la información disponible que relaciona la circunferencia abdominal con otros componentes del síndrome metabólico en diferentes poblaciones. Los niveles de las otras variables fueron similares a las descritas por el ATP-III, excepto para el diagnóstico del deterioro de la glucemia en ayunas, en que se utilizó la brindada por la *American Diabetes Association* (ADA), de 100 mg/dl (5.6 mmol/l).

El consenso también recomendó criterios adicionales que deberían someterse a mayor investigación, incluidos el registro tomográfico de la adiposidad visceral y la grasa hepática, biomarcadores del tejido adiposo (adiponectina, leptina), apolipoproteína B, tamaño de las partículas de lipoproteínas de baja densidad, medición de la resistencia a la insulina y de la prueba de la tolerancia oral a la glucosa, disfunción endotelial, albuminuria, marcadores de inflamación (proteína C-reactiva, factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6) y marcadores tromboticos (inhibidor del activador del plasminógeno, fibrinógeno).

Se deberían utilizar los nuevos criterios para la identificación de los individuos de alto riesgo y para los estudios de investigación. La modificación del estilo de vida con la pérdida de peso y el aumento en la actividad física serían beneficiosos, aunque se necesitan estudios sobre sus efectos específicos en el síndrome metabólico.

Los individuos portadores del síndrome que siguen los consejos sobre cambios en el estilo de vida disminuyen las probabilidades de adquirir diabetes; sin embargo, en muchos sujetos se necesitan intervenciones farmacológicas. No existe un tratamiento específico para el síndrome metabólico, en consecuencia, se deben tratar específicamente las diferentes alteraciones.

Recientemente, la ADA y la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) publicaron un documento provocativo referente al síndrome, en donde se realizaron varias preguntas basadas en una crítica de los criterios iniciales de la OMS y del ATP-III: (1) si efectivamente es un síndrome, en particular cuando la causa precisa es desconocida, (2) si sirve a un propósito útil, y (3) si se

rotula y trata a los individuos innecesariamente. Además, en un editorial se sugirió que el reconocimiento del síndrome metabólico fue guiado por la industria farmacéutica con el objetivo de crear nuevos mercados.

En opinión de los autores, una buena parte de la posición de la ADA/EASD se basa sólo en la semántica, pero la IDF (y la comunidad cardiovascular) consideran firmemente que este grupo de factores de riesgo para ECV y diabetes tipo 2 es efectivamente una buena base para el nombre puesto al síndrome. La IDF opina que es útil al propósito de concientizar a la población, al público en general y a los médicos, para que reconozcan a quienes tienen alto riesgo de ECV y diabetes, fundamentalmente mediante la utilización de los nuevos criterios de la IDF.

Por cierto, la ADA recientemente reinventó y redefinió la condición de "prediabetes" para sujetos que sólo tienen una probabilidad del 50% de padecerla. Los autores, en una publicación anterior, enfatizaron que el tratamiento se debe concentrar en cambios en el estilo de vida y, si esto no da resultados, sobre los componentes individuales. Esto está muy lejos de haber sido inventado por la industria. El concepto de síndrome metabólico ha estado presente por más de 80 años. El brote epidémico de la diabetes tipo 2 y la ECV alrededor del mundo, particularmente en los países desarrollados, parece ser razón suficiente para identificar y tratar a los individuos que padecen este síndrome.

Los expertos enfatizan que los nuevos criterios de la IDF no son la última palabra, pero esperan que ayuden a identificar las personas con riesgo aumentado, y que mediante más investigaciones se llegue a índices predictivos más exactos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06223005.htm

13 - Aptitud Cardiorrespiratoria e Índice de Masa Corporal como Predictores de Mortalidad por Enfermedad Cardiovascular en Hombres con Diabetes

Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN

The Cooper Institute, Dallas, EE.UU.

[*Cardiorespiratory Fitness and Body Mass Index as Predictors of Cardiovascular Disease Mortality among Men with Diabetes*]

Archives of Internal Medicine 165(18):2114-2120, Oct 2005

En los hombres con diabetes existe una relación inversa entre mortalidad por enfermedad cardiovascular y aptitud cardiorrespiratoria, que es independiente del índice de masa corporal.

La incidencia de obesidad y diabetes es elevada en adultos estadounidenses, con una prevalencia actual estimada, ajustada por la edad, del 31% y 8.6%, respectivamente. Ambas condiciones se asocian con aumento del riesgo de muerte prematura por enfermedad cardiovascular (ECV). La prevalencia de diabetes es de 3 a 5 veces más elevada en individuos obesos que entre aquellos con peso normal. Debido a que el riesgo de eventos cardiovasculares (EC) mayores en pacientes con diabetes es similar al de aquellos sin diabetes con ECV, se ha establecido que la diabetes otorga un riesgo equivalente.

Una cantidad importante de información recientemente publicada brinda sustento al hecho de que la actividad física y la aptitud cardiorrespiratoria (ACR) son determinantes importantes independientes de mortalidad en individuos con sobrepeso y obesos. Los niveles bajos de actividad física y ACR también se asocian independientemente con aumento de la mortalidad en pacientes diabéticos. Existe poca información referente a la asociación entre actividad física o ACR y la obesidad con

mortalidad CV en individuos que padecen diabetes.

El objetivo principal de este estudio realizado en hombres con diabetes consistió en examinar (1) el riesgo de mortalidad por ECV asociado con el nivel de ACR y el índice de masa corporal (IMC); (2) la relación dosis-respuesta entre las categorías de ACR y la mortalidad por ECV dentro de distintos niveles de IMC; y (3) la forma de la curva ACR-mortalidad por ECV cuando la ACR se cuantifica mediante el aumento de los equivalentes metabólicos máximos (MET).

Material y métodos

El *Aerobics Center Longitudinal Study* (ACLS) es un estudio epidemiológico en marcha compuesto por pacientes provenientes de la *Cooper Clinic*, en Dallas. El presente análisis se realizó en hombres de 21 a 99 años que completaron al menos un examen clínico entre 1970 y 1988, sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, con un IMC mayor de 18.5 y menor de 35, en quienes se dispuso de un seguimiento de al menos un año. El reducido número de mujeres con diabetes en la población del ACLS imposibilitó su análisis estadístico; por tal motivo, la población del estudio estuvo constituida exclusivamente por hombres. La mayoría de los participantes (más del 95%) eran blancos no hispanos, graduados y empleados o previamente empleados en ocupaciones profesionales o ejecutivas.

Sus participantes fueron seguidos para evaluar la mortalidad hasta la fecha de su muerte o hasta el 31 de diciembre de 1998. La mortalidad por ECV se definió mediante la utilización de los códigos 390.0 al 449.9 de la *International Classification of Diseases, Ninth Revision* (ICD-9). El promedio del seguimiento fue de 15.9 años (entre 1 y 27.7 años). Se produjeron 179 muertes CV durante 36 710 hombres/año de exposición.

Resultados

La mediana de edad de los participantes fue de 50 años, y el IMC promedio, de 26.8. La prevalencia de peso normal, sobrepeso y obesidad de clase I fue de 32.3%, 47.7% y 20%, respectivamente. Los pacientes que fallecieron fueron mayores, con menor capacidad de ejercicio y con un perfil de factores de riesgo CV menos favorable. En un modelo multivariado, luego de ajustar por la edad y los años de examen, un índice de riesgo (HR) de 1.2 para mortalidad CV se asoció con cada diferencia creciente de 1 MET en la ACR. Los otros predictores de riesgo de mortalidad CV fueron el nivel de glucemia en ayunas, la presión arterial sistólica (PAS) y el ECG de esfuerzo anormal. Por el contrario, el HR de mortalidad asociado con cada aumento en una unidad del IMC fue de 1.00.

Debido al reducido número de participantes en la categoría de ACR alta-obesos, este grupo se combinó con el grupo ACR moderada-obesos, lo que resultó en 8 grupos ACR-obesidad. La prevalencia de un nivel de ACR moderada a alta fue más baja entre los individuos con sobrepeso y obesidad clase I que entre los hombres con peso normal, pero muchos participantes con sobrepeso u obesidad clase I tuvieron al menos una ACR moderada. La incidencia de muerte en los hombres con sobrepeso u obesidad clase I con un nivel moderado o alto de ACR fue menos de la mitad que en el grupo con sobrepeso u obesidad clase I con un nivel bajo de ACR. El riesgo de mortalidad fue significativamente mayor en hombres con baja ACR con peso normal, sobrepeso u obesidad clase I, en comparación con los sujetos con peso normal y ACR alta. El ajuste adicional por el nivel de glucemia en ayunas, PAS, antecedentes familiares de ECV prematura, nivel de colesterol total, hábito de fumar y ECG en reposo y en esfuerzo atenuaron el riesgo de mortalidad por ECV asociado con una ACR baja. Respecto de la capacidad de ejercicio, los autores tomaron como grupo de referencia a los hombres con una capacidad entre 9 y 9.9 MET. Aquellos con una capacidad de ejercicio menor de 9 MET tuvieron mayor riesgo de mortalidad CV.

Discusión

Los autores informaron en una publicación previa que una ACR baja se asocia estrechamente con mayor riesgo de mortalidad

por todas las causas en hombres con diabetes, y que esa relación se observa tanto en sujetos con peso normal como en los que presentan sobrepeso y obesidad. En opinión de los autores, el presente estudio expande esas conclusiones mediante la utilización de un seguimiento adicional y de los eventos mortales para verificar si la mayor ACR se relaciona inversamente con la mortalidad por ECV en hombres con diabetes en los 3 grupos de peso considerados.

Específicamente, los autores hallaron que los hombres con sobrepeso u obesidad clase I, pero con al menos una ACR moderada, tienen menor riesgo de mortalidad por ECV en comparación con los que presentan peso normal pero ACR baja. Igualmente importante es que no se observó mayor riesgo de mortalidad en sujetos con sobrepeso u obesidad una vez que se consideró su nivel de ACR. Se observó que el 69% de los individuos con sobrepeso y el 45% de los obesos clase I tenían al menos ACR moderada, lo que provee más información acerca de la importancia de evitar la ACR baja como un objetivo razonable y posible para estos pacientes.

Si bien la ACR tiene entre 25% y 40% de componente genético, es claro que la actividad física regular es su mayor determinante. En el presente estudio se encontró que el 77% de los hombres pertenecientes al grupo de ACR moderada y el 46% de los que pertenecían al de alta ACR realizaban actividad física regular, comparada con el 19% de los integrantes de la categoría de baja ACR. De este modo, los autores interpretan que la medición objetiva de ACR utilizada en este estudio es un buen marcador de los hábitos de actividad física de los pacientes.

El objetivo principal de este estudio no consistió en minimizar la importancia del control del peso en los pacientes diabéticos sino destacar los beneficios en la salud de la actividad física regular y de una ACR adecuada, lo que parece ser independiente del peso corporal. Estos resultados otorgan mayores argumentos para insistir con los pacientes de cualquier peso en que sean físicamente activos, como una forma de reducir el riesgo de mortalidad. Sin embargo, si el objetivo es la pérdida de peso, hay mucha información disponible acerca de que la actividad física regular es un componente fundamental en la pérdida de peso. De este modo, si los objetivos son la salud, la pérdida de peso o ambos, la actividad física regular debería ser la base de la estrategia del tratamiento.

Los mecanismos por los cuales la actividad física regular mejora el perfil de riesgo son complejos y multifactoriales, se mencionan el descenso de la presión arterial, la mejoría en el perfil lipídico, incluido el tamaño de las partículas, la reducción de la grasa visceral a un peso determinado, la disminución de los marcadores de inflamación sistémica, la mejoría en la función cardíaca y de los vasos sanguíneos y la mayor variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Como el estudio no incluyó hombres con IMC mayor de 35 no se evaluó si una ACR moderada o alta se asocia con un menor riesgo de mortalidad en los pacientes con obesidad II o III. Debido a que la población del estudio incluyó hombres de raza blanca, bien educados y de clase media o alta, limita la capacidad de generalizar las conclusiones de esta investigación. La ausencia de información referente a la utilización de fármacos imposibilita su evaluación como un posible efecto modificador.

Conclusiones

Existe una relación inversa entre la ACR y la mortalidad por ECV dentro de la población incluida en este estudio de hombres diabéticos, y esta asociación es independiente del IMC. Estos resultados refuerzan la idea de que los profesionales que brindan atención de la salud deben incrementar sus esfuerzos para conseguir un aumento en la actividad y mejorar la ACR en los pacientes con diabetes, tanto por los beneficios intrínsecos asociados con el aumento de la ACR como por el papel fundamental que la actividad física cumple a largo plazo en la disminución del peso corporal y en su mantenimiento.