

## 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.*

### 3 - Diagnóstico y Determinación del Riesgo de Enfermedad Arterial Periférica de Miembros Inferiores

Abul-Khoudoud O

Center for Vascular Intervention, Union Memorial Hospital, Baltimore, EE.UU.

[*Diagnosis and Risk Assessment of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease*]

*Journal of Endovascular Therapy* 13(Supl. 2):10-18, Feb 2006

*La base de la evaluación de la enfermedad arterial periférica incluye la historia clínica y el examen físico, seguidos de métodos no invasivos para determinar el grado de la enfermedad y el tratamiento adecuado.*

El tratamiento de pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) requiere considerar la gravedad del trastorno y los factores de riesgo predictores de progresión de la enfermedad. La manifestación clínica oscila entre ausencia de síntomas hasta isquemia grave de los miembros inferiores. Todos los pacientes, aun los asintomáticos, presentan mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) y de eventos isquémicos no mortales. Dado que la enfermedad arterial periférica es un marcador de aterosclerosis sistémica y un importante predictor de riesgo coronario y cerebrovascular, parece necesario tratar a los pacientes aunque no presenten síntomas.

La EAP comprende la obstrucción del flujo sanguíneo de arterias de miembros superiores e inferiores, vísceras, carótida extracraneal y arterias renales. No obstante, la enfermedad afecta con mayor frecuencia la circulación de los miembros inferiores.

La evaluación mediante estudios no invasivos demostró la presencia de EAP en 2.5% de los individuos entre 40 y 59 años hasta 20% en mayores de 70 años. Sin embargo, 70% a 80% de los pacientes son asintomáticos, por lo que la enfermedad es subdiagnosticada y subtratada.

La causa más frecuente de EAP es la aterosclerosis. Si bien es un trastorno progresivo, el pronóstico en los miembros inferiores suele ser benigno en la mayoría de los casos. El compromiso de los tres segmentos arteriales principales (arterias ilíacas, femoropoplíteas e infrapoplíteas) difiere respecto de la fisiopatología, abordaje terapéutico y resultados del tratamiento.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EAP presentan síntomas de enfermedad coronaria (EC) o cerebrovascular. Por tanto, debe evaluarse todo el sistema arteriovenoso de los pacientes para detectar la presencia concomitante de trombosis venosa, neuropatía diabética o insuficiencia cardíaca.

#### Diagnóstico y evaluación del riesgo

##### Clasificación de acuerdo con los síntomas

Para determinar la gravedad de los síntomas de la EAP se emplean dos clasificaciones principales; la más antigua, de Fontaine, y la más reciente, de Rutherford. Esta última es la clasificación estándar recomendada actualmente y comprende 4 grados (0 a III) que se subdividen en 6 categorías de acuerdo con la gravedad de los síntomas. El grado 0 corresponde a pacientes asintomáticos con una prueba normal en la cinta

para caminar; el grado 1 incluye individuos con claudicación intermitente desde leve a grave; el grado II, categoría 4 identifica pacientes con dolor isquémico de reposo y el grado III, categorías 5 y 6 incluye pacientes con lesiones isquémicas limitadas o extensas.

La claudicación intermitente es el síntoma de presentación más frecuente de la enfermedad de miembros inferiores. Se define como dolor en los músculos de la pierna durante la deambulación que se calma con el reposo. El lugar del dolor indica el sitio de oclusión arterial. El compromiso de la pantorrilla suele deberse a oclusión de la arteria femoral superficial y la claudicación de la cadera, muslo y glúteos se asocian con oclusión de la aorta y arterias ilíacas.

Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con claudicación intermitente están propensos a sufrir empeoramiento de los síntomas, 7% a 9% en el primer año y, posteriormente, 2% a 3% por año. Entre 10% y 20% de los pacientes con claudicación intermitente requieren angioplastia o cirugía de *bypass* y sólo 1% a 2% evolucionan hacia la amputación dentro de 5 años del diagnóstico inicial. Los principales factores de riesgo de progresión a cirugía arterial o amputación incluyen hábito de fumar, diabetes y un índice tobillo-humeral (ITH) < 0.5.

La isquemia grave de los miembros –clasificada dentro de los grados II o III de Rutherford– se observa en pacientes con dolor isquémico crónico de reposo típico o gangrena que presentan un riesgo inmediato de amputación mayor. Una presión ≤ 50 mm Hg en el tobillo o ≤ 30 mm Hg en los dedos del pie indica riesgo de amputación en caso de no realizarse revascularización.

#### Importancia de la historia clínica

En el interrogatorio debe tratarse de diferenciar la claudicación intermitente del dolor de reposo.

Además, debe determinarse la localización del dolor así como la duración de los síntomas, si mejoran o empeoran con el tiempo y el antecedente de terapia conservadora y sus efectos.

La historia clínica debe incluir la distancia que el paciente puede caminar antes del inicio del dolor, antes de que el dolor lo obligue a detenerse y el tiempo transcurrido luego de interrumpir el ejercicio antes de que el dolor desaparezca. Además se debe interrogar al paciente sobre posiciones antálgicas.

También deben investigarse los antecedentes de ulceraciones o de procedimientos para tratarlas, medicaciones previas o actuales, alergias y hábitos sociales relacionados. El diagnóstico de claudicación intermitente puede ser realizado mediante el interrogatorio.

Asimismo, debe determinarse la presencia de factores de riesgo asociados con aterosclerosis periférica y sistémica como tabaquismo, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia y estados procoagulantes.

Para detectar EAP sintomática se diseñó el cuestionario Rose/OMS que tiene una sensibilidad de 60% a 68% y una especificidad entre 90% y 100%. La modificación de Edimburgo de este cuestionario presenta una sensibilidad del 91.3% y una especificidad de 99.3%.

#### Diagnóstico diferencial

Debe diferenciarse el dolor causado por EAP del dolor de causa no arterial: en la pantorrilla, claudicación venosa, síndrome compartimental crónico, compresión de raíces nerviosas y quiste de Baker; en la cadera, muslo y región

glútea, artritis de cadera y compresión de la médula espinal, y en el pie, artritis o trastornos inflamatorios.

### Examen físico

La evaluación debe incluir todo el sistema arterial, con auscultación cardíaca, pulmonar y de las arterias carótidas, abdominales y femorales para la detección de soplos. También es importante la palpación abdominal para evaluar la presencia de aneurismas.

La evaluación de los pulsos puede conducir al diagnóstico. Deben palparse los pulsos femorales, poplíteos, tibiales posteriores y pedios (0 = ausente; 1 = disminuido; 2 = normal). No obstante, puede presentarse isquemia significativa aun con pulsos conservados. Además, el pulso pedio está ausente de forma congénita en 10% de la población.

También deben examinarse cambios tróficos caracterizados por piel seca o brillante, pérdida de pelo, uñas engrosadas o disminución de grasa subcutánea. La isquemia crónica de las extremidades puede asociarse con edema, úlceras, fisuras o gangrena. Además puede evaluarse la piel de los pies mediante los cambios posturales de color y temperatura. Por último, deben compararse la extremidad derecha y la izquierda.

### Pruebas diagnósticas no invasivas

Los estudios no invasivos incluyen el ITH, ecodoppler, mediciones de la presión sistólica segmentaria de los miembros, pruebas de ejercicio y pletismografía arterial. Estos estudios permiten determinar el grado de compromiso y pueden poner de manifiesto estenosis hemodinámicamente significativas.

El ITH puede calcularse mediante la presión arterial (PA) y la evaluación Doppler. Se determina con el paciente en decúbito supino, con la medición de la presión sistólica (PS) en los brazos derecho e izquierdo con manguito y la evaluación Doppler de la arteria humeral. Esto se repite a nivel del tobillo para medir la PS en las arterias pedias y tibiales posteriores. El ITH para cada extremidad se calcula mediante la división de la presión del tobillo más elevada por la presión humeral más elevada.

La PS en el tobillo debería ser superior que la medida en la arteria humeral con una relación  $> 1$ . Un ITH  $< 0.9$  tiene 95% de sensibilidad y especificidad para la presencia de enfermedad arterial detectable angiográficamente. Un ITH  $> 1.3$  debe hacer sospechar la presencia de vasos calcificados no compresibles asociados con diabetes o enfermedad renal crónica.

El ITH puede emplearse para confirmar el diagnóstico clínico de EAP, especialmente en pacientes con síntomas atípicos o trastornos musculoesqueléticos concomitantes. La prueba permite una medición semicuantitativa de la gravedad y de la progresión de la enfermedad o respuesta al tratamiento.

Los registros del volumen de pulso por pletismografía pueden ser útiles en pacientes con arterias no compresibles o presiones falsamente elevadas. La prueba de ejercicio permite revelar estenosis subclínicas en reposo. Una caída de presión  $> 50$  mm Hg que persiste varios minutos es sugestiva de EAP.

### Estudios de laboratorio

Debe descartarse la presencia de trombocitopenia, anemia, policitemia y leucemia. También debe evaluarse la glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, urea, creatinina, electrolitos, perfil lipídico y análisis de orina. Otros estudios incluyen la evaluación de síndromes de hipercoagulabilidad y la medición de homocisteína.

### Diagnóstico por imágenes

Estos estudios se realizan en pacientes seleccionados para intervención terapéutica e incluyen la angiografía de sustracción digital (ASD), la ecografía dúplex, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía computarizada (TC).

La ASD es el método de referencia. Es un procedimiento invasivo que emplea radiación ionizante con potencial nefrotoxicidad en pacientes con deterioro de la función renal. La ecografía es una modalidad no invasiva y poco costosa para

evaluar el árbol arterial de miembros inferiores, especialmente para el seguimiento a largo plazo luego de la intervención de la arteria femoral superficial (AFS).

Otra técnica no invasiva es la RMN, que provee mayor detalle anatómico que la ecografía dúplex.

Por otra parte, la TC tiene alta sensibilidad para aneurismas y enfermedad oclusiva, en particular en la AFS y región poplíteo. Además, la reconstrucción tridimensional del sitio arterial permite la interpretación espacial de la oclusión. Las limitaciones incluyen artefactos por calcificación y nefrotoxicidad por contraste.

### Conclusión

El subdiagnóstico de la EAP tiene particular relevancia debido a que es un importante marcador de enfermedad aterosclerótica sistémica y se asocia con incremento del riesgo de mortalidad CV y eventos isquémicos no mortales. La base de la evaluación de los pacientes con EAP incluye la historia clínica y el examen físico, seguidos de métodos no invasivos para determinar el grado de la enfermedad y el tratamiento adecuado. Aunque el papel de los métodos por imágenes se halla en continua evolución, suelen reservarse en caso de intervención endovascular o quirúrgica.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06615009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06615009.htm)

## 4 - Prevención de Eventos Cardiovasculares en Ancianos

Andrewes WF, Bussy C y Belmin J

Service de Gériatrie, Hôpital Charles Foix et Université Paris 6, Ivry-sur-Seine, Francia

[Prevention of Cardiovascular Events in Elderly People]

Drugs Aging 22(10):859-876, 2005

---

*La prevención cardiovascular debería implementarse más ampliamente en ancianos, incluidos los mayores de 75 años; esto contribuiría a mejorar la salud y la calidad de vida en este creciente segmento de la población.*

---

La enfermedad cardiovascular (ECV) se relaciona esencialmente con la aterosclerosis, que comienza a desarrollarse en etapas tempranas de la vida y tiene un curso progresivo. Si bien la dislipidemia (DLP) es un determinante principal en la patogénesis de esta enfermedad al promover la aterogénesis y acelerar el crecimiento de las placas de ateroma, otros procesos asociados al envejecimiento promueven la aparición de complicaciones. Muchos estudios epidemiológicos informaron que otros factores de riesgo comunes en el anciano, como hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y estilo de vida sedentario influyen en la aterosclerosis y sus complicaciones. La inflamación también es importante en la producción de aterosclerosis y las células inmunocompetentes se involucran en muchas etapas de la enfermedad. Lo mismo sucede con la trombosis en el inicio de las complicaciones clínicas.

La prevención cardiovascular (CV) en el anciano no sólo debería considerar HTA y DLP sino otros factores de riesgo, como fibrilación auricular (FA), estenosis carotídea y hábito de fumar.

Los autores revisaron la bibliografía relacionada con la prevención de la ECV en el anciano. El objetivo principal consistió en determinar si la prevención CV es efectiva en este grupo de edad.

### Prevención del accidente cerebrovascular isquémico

Cerca del 80% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) son resultado de un evento isquémico, de los cuales el 50% se relaciona con la enfermedad aterosclerótica de arterias intracerebrales y extracerebrales, cerca del 20% se asocia con embolismo de origen cardíaco y 25% es el resultado de la oclusión de una de las pequeñas arterias perforantes cerebrales. La HTA, la enfermedad cardíaca y la aterosclerosis de la aorta torácica y carotídea son las etiologías principales del ACV isquémico en el anciano.

Estudios aleatorizados demostraron la eficacia del tratamiento antihipertensivo en la prevención primaria del ACV mortal y no mortal en pacientes hipertensos de más de 60 años. Numerosos metaanálisis de esos estudios concluyeron que el tratamiento antihipertensivo es efectivo en la reducción del riesgo de ACV mortal y no mortal en pacientes ancianos hipertensos.

La importancia de la reducción del riesgo de ACV se relaciona con la magnitud del descenso de la presión arterial (PA). Se informó que por cada 5 mm Hg de reducción de la PA sistólica se produjo una disminución de 9.5% en la morbilidad y mortalidad CV. Un metaanálisis conducido por Staessen y col. encontró que, comparada con la HTA diastólica, la HTA sistólica tiene una más fuerte correlación con todas las causas de mortalidad y ACV en pacientes no tratados. El número de pacientes a tratar durante 5 años para prevenir un ACV fue 32 en sujetos de 70 años o más *versus* 99 pacientes si la edad se encontraba entre 60 y 69 años, y 117 si la edad era de 52 años. Estos mismos investigadores destacaron la importancia de la presión de pulso y su relación con la mortalidad total.

Si bien no hay evidencia de que la reducción del riesgo de ACV se relaciona con el tipo de droga utilizada, un metaanálisis encontró una mayor reducción de riesgo marginal con diuréticos o betabloqueantes que con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y con bloqueantes cálcicos que con estos últimos.

El tratamiento muestra un efecto positivo aun en pacientes muy ancianos, mayores de 80 años; es decir, no hay una edad umbral por encima de la cual la HTA no deba tratarse. El estudio PROGRESS confirmó la importancia de la reducción de la PA en la prevención secundaria del ACV.

### Anticoagulantes para la prevención del ACV

La FA es la arritmia más prevalente y se asocia con un incremento del riesgo de ACV de 5 veces en comparación con el ritmo sinusal. Se estableció que los pacientes de 75 años o más con FA aislada presentan un riesgo anual de ACV del 4% a 8%. La warfarina es efectiva en reducir el riesgo de ACV y enfermedad tromboembólica en pacientes con FA no reumática, con una reducción del riesgo que llega al 61% comparada con placebo. Es importante utilizar la menor dosis útil de anticoagulación para minimizar el riesgo de sangrado, fundamentalmente en los ancianos. La mayor protección parece alcanzarse con un RIN entre 2 y 3. La aspirina ofrece sólo una modesta protección contra el ACV en pacientes con FA.

Si bien la edad avanzada sería un factor de riesgo para complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante, Palareti y col. informaron que los ancianos mostraron un incremento no significativo en la incidencia de hemorragia mayor; por el contrario, el aumento de complicaciones mortales fue estadísticamente significativo en el grupo de mayor edad. Por su parte, Fihn y col. comunicaron un aumento de 4 veces de hemorragia mortal en pacientes mayores de 80 años comparado con los menores de 50. De este modo, la edad mayor de 75 u 80 años se debería considerar un factor de riesgo para hemorragia mortal por warfarina, pero probablemente no un factor de riesgo para sangrado no mortal. Debido al impacto del ACV, la relación riesgo/beneficio para la warfarina favorecería el tratamiento de individuos muy ancianos cuando la edad avanzada es el único factor de riesgo de sangrado. A pesar del mayor riesgo de ACV en pacientes

mayores de 75 años con FA y la relación riesgo/beneficio favorable, en la actualidad, el tratamiento con warfarina está subutilizado.

Recientemente se informó que un inhibidor de la trombina, el ximelagatran, es efectivo en la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA. En un estudio que comparó su eficacia contra warfarina se demostró la no inferioridad del ximelagatran y no se observaron diferencias en la incidencia de sangrado importante, pero la aparición de sangrado total fue menor que con warfarina. En el 6% de los pacientes se observó aumento de las enzimas hepáticas y se documentó un caso mortal de enfermedad hepática y otro sugestivo de esta enfermedad. Debido a que este tratamiento tiene eficacia similar a la warfarina y su utilización no es complicada (empleo de dosis fijas y vigilancia biológica sencilla), esta droga es de gran interés para ancianos con FA.

### Papel de los hipolipemiantes en la prevención del ACV

Se informó que niveles elevados de colesterol total (CT) se asocian con un aumento significativo del riesgo de ACV isquémico mortal y no mortal en el orden del 25%, en comparación con las personas con CT normal. Sin embargo, el riesgo de ACV tromboembólico no se relacionó en forma significativa con la hipercolesterolemia luego de ajustar por otros factores de riesgo en hombres en el *Honolulu Heart Program* y en el *Framingham Study*. El estudio 4S informó una reducción significativa en la incidencia de ACV en pacientes que reciben simvastatina; lo mismo se demostró para la pravastatina. El estudio PROSPER comunicó que la pravastatina no redujo la incidencia de ACV en comparación con placebo en personas de 70 a 80 años; sin embargo, se observó una tendencia a la reducción de la incidencia del accidente isquémico transitorio. En el *Heart Protection Study* (HPS), el tratamiento con simvastatina se asoció con una reducción significativa en la incidencia de ACV mortal y no mortal, este efecto fue de magnitud similar en sujetos de 70 años o más comparados con los más jóvenes.

La endarterectomía carotídea es más efectiva en pacientes de 75 años o más con estenosis carotídea del 50% al 99% que en pacientes más jóvenes. El tratamiento médico con antiagregantes y la modificación de los factores de riesgo es más apropiado para pacientes sintomáticos con estenosis menor del 50%.

### Antiagregantes plaquetarios para la prevención del ACV en ancianos

El metaanálisis *Antiplatelet Trialists Collaboration* concluyó que los antiplaquetarios reducen el riesgo de ACV en el 25%, y la reducción fue similar en pacientes con 65 años o más y en los más jóvenes. En pacientes con HTA y sin ECV previa, la aspirina no resultó más efectiva que el placebo para la prevención primaria del ACV; sin embargo, parece más apropiada que la warfarina para la prevención secundaria de ACV no embólico en el anciano, debido a la eficacia similar y a la menor incidencia de sangrado.

El estudio PROSPER informó que el tratamiento con estatinas produjo una reducción significativa del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica (CI). En el HPS, la simvastatina produjo una reducción significativa en la incidencia del primer infarto de miocardio (IAM) no mortal o muerte coronaria. El *Antiplatelet Trialists Collaboration* comunicó una reducción del 27% de complicaciones CV en pacientes tratados con aspirina, y este efecto fue similar en ancianos y en pacientes más jóvenes. El ximelagatran resultó efectivo en la prevención de muerte, IAM no mortal e isquemia recurrente en pacientes luego del IAM con una media de edad de 69 años.

Los betabloqueantes reducen de manera considerable el riesgo de muerte en ancianos sobrevivientes a un IAM, y este efecto sería similar en pacientes menores y mayores de 65 años. De igual forma, los IECA podrían prevenir eventos en individuos de alto riesgo. El estudio HOPE concluyó que el

ramipril redujo significativamente la incidencia de IAM, comparado con placebo, en pacientes de alto riesgo. El análisis por subgrupos reveló una reducción de riesgo similar o aun mayor en sujetos de más de 65 años en comparación con los pacientes más jóvenes. El SOLV informó que el enalapril redujo la morbilidad y la mortalidad en pacientes asintomáticos con disfunción del ventrículo izquierdo y factores de riesgo coronarios. Shilpak y col. confirmaron el efecto beneficioso de los betabloqueantes y los IECA sobre la supervivencia de ancianos luego del IAM.

El *Nurses' Health Study* informó que el reemplazo hormonal redujo los eventos CV, si bien luego de considerar variables socioeconómicas, en el análisis multivariado se concluyó que los beneficios del tratamiento de reemplazo sobre la CI no fue significativo; de hecho, los estudios *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Therapy I y II* no sólo demostraron la falta de beneficios del reemplazo hormonal en la CI sino que encontraron un aumento inexplicable en la incidencia de eventos isquémicos, especialmente en el primer año de tratamiento, si bien las hormonas utilizadas en ese estudio tienen diferentes efectos CV y metabólicos que los estrógenos administrados por vía transdérmica y la progesterona en microdosis. No obstante, en la actualidad, el tratamiento de reemplazo no se considera apropiado para la prevención CV en mujeres ancianas.

### Prevención de la insuficiencia cardíaca

Varios estudios informaron que el tratamiento de la HTA disminuye la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC). Se comunicó que el tratamiento de primera línea con diuréticos, betabloqueantes o IECA reduce significativamente la incidencia de esta enfermedad. Algunos estudios que compararon diferentes esquemas de tratamiento para la prevención de la IC comunicaron que los diuréticos fueron más efectivos que los alfabloqueantes, bloqueantes cálcicos y aun los IECA.

El estudio HOPE informó que el ramipril es capaz de reducir la incidencia de IC en pacientes con alto riesgo de eventos CV, y este efecto fue independiente de la HTA y la disfunción del VI. Se comunicó que la vacunación antigripal redujo el número de internaciones por IC.

Se informó que el cese del hábito de fumar reduce el riesgo de mortalidad; en sujetos de 65 años o más, este riesgo fue similar en individuos que nunca fumaron y en los que habían dejado en los 20 años previos, lo que enfatiza los beneficios del cese del hábito independientemente de la edad.

Varios estudios epidemiológicos comunicaron que los ancianos que realizan actividad física presentan mejor evolución CV que los individuos sedentarios de la misma edad. Se encontró que los hombres sedentarios que comenzaron con actividad física al menos de leve intensidad mostraron menor mortalidad que los que permanecieron sedentarios.

Algunos estudios observacionales hallaron que los ancianos que consumen vegetales, frutas, cereales y pescado no frito demuestran mejor evolución CV que los que no lo hacen. La dieta mediterránea se asocia con menor mortalidad CV en el anciano. Si bien la dieta hiposódica reduce la PA, este efecto es de leve intensidad y no se demostró que influya en la incidencia de ECV.

### Conclusiones

La prevención CV no sólo es importante en pacientes de mediana edad sino que debe implementarse en los ancianos, quienes padecen un estadio más avanzado de aterosclerosis. Los beneficios CV de la prevención son notablemente evidentes cuando los resultados de la intervención se expresan en número de eventos CV evitados más que como modificaciones del riesgo relativo.

A pesar de que las medidas efectivas se encuentran disponibles, la prevención de la ECV está subutilizada en los ancianos. Los autores concluyen que la prevención CV debería ser más ampliamente implementada en los ancianos, incluidas

las personas mayores de 75 años, y esto contribuiría a mejorar la salud y la calidad de vida en este segmento creciente de la población.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06208012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06208012.htm)

## 5 - Análisis de la Incidencia de Infarto de Miocardio en Población Argentina y Uruguay

D'Negri CE, Nicola Siri L, Vigo DE y colaboradores

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina

[*Circadian Analysis of Myocardial Infarction Incidence in an Argentine and Uruguayan Population*]

**BMC Cardiovascular Disorders** 6(1), Ene 2006

---

*La mayor susceptibilidad de los pacientes de Argentina y Uruguay al infarto durante el anochecer señala la existencia de variaciones significativas en el espectro de enfermedad cardiovascular entre diferentes regiones.*

---

Hace más de 50 años se demostró la existencia de un pico en la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en las horas de la mañana en una gran población industrial. Algunos estudios subsiguientes informaron una distribución circadiana no uniforme de eventos con un pico matutino y, a veces, un incremento leve al atardecer. También se comunicaron variaciones en la incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) entre diferentes regiones del mundo y grupos étnicos.

El objetivo del estudio consistió en investigar la incidencia de IAM a lo largo del día a partir de la información obtenida en la base de datos del estudio GEMICA, una investigación prospectiva, multicéntrica, aleatorizada, controlada con placebo y a doble ciego, diseñada para evaluar el efecto de la amiodarona sobre la mortalidad posterior al IAM en una población de Argentina y Uruguay.

### Material y métodos

El GEMICA se inició en marzo de 1994 y finalizó en julio de 1995. Los pacientes provinieron de 63 centros de la Argentina y de 2 de Uruguay. Se registró a todo paciente internado dentro de las 24 horas luego del inicio del IAM. La incidencia de este infarto a lo largo del día se analizó en la población total y luego de dividirla en varios subgrupos mutuamente excluyentes: (1) mayores de 70 años, menores de 70 años; (2) con síntomas previos o sin ellos; (3) con diabetes o sin ella; (4) IAM tipo Q o no Q, y (5) IAM de localización anterior o inferior. El período de 24 horas se dividió en intervalos de una hora. Los casos observados de inicio de IAM en cada intervalo se expresaron como porcentaje de la incidencia por hora (%/h) luego de la normalización de los datos mediante la división de los casos observados por N (el número de pacientes en la población total o en cada subgrupo).

### Resultados

El grupo de 1 063 pacientes fue analizado como una población total y luego mediante la división en subgrupos excluyentes tal como se describió anteriormente. Se observó una incidencia mínima de IAM entre las 3 y las 7, la aparición del primer pico entre las 8 y las 12 y el segundo pico entre las 15 y las 22 horas. Este segundo pico apareció cerca de 12 horas después de la incidencia mínima de IAM. De este modo, esta observación fue compatible con una función cosinor.

Además, el máximo matutino (entre las 8 y las 12) se asemeja a una campana simétrica localizada sobre el lado ascendente de la curva cosinor; de este modo, se agregó un componente gaussiano a la función.

La distribución bimodal adoptada depende de la existencia de diferencias significativas entre la mañana y el anochecer, la máxima y la mínima, observadas antes del amanecer y temprano en la tarde. Para los intervalos de las 2 a las 7 y de las 8 a las 12, cada incidencia horaria de IAM difirió por más de un desvío estándar (DS) de la media diaria (4 + 2) %/h. En el caso de las 13 a las 24, la incidencia diaria mostró un mínimo entre las 13 y las 15 y un máximo entre las 16 y las 20 horas.

Se obtuvo una curva similar cuando el análisis se realizó sobre los distintos subgrupos. La incidencia máxima de IAM se halló a la mañana (8 a 13) y al anochecer (aproximadamente a las 18) con un nadir entre las 2 y las 7 y una mínima secundaria entre las 13 y las 15.

### Discusión

Casi todos los eventos CV muestran un ritmo circadiano pronunciado, con la mayor frecuencia en la mañana, cuando los pacientes se despiertan, reanudan la posición de pie y comienzan las actividades, y un riesgo relativamente menor durante el sueño. Estos ritmos circadianos, aunque anclados genéticamente, se encuentran sincronizados y mantienen cierta relación con factores externos, en especial la etapa de transición entre el sueño y el despertar. Estas diferencias –predecibles en el tiempo, en el estado fisiopatológico del sistema CV– explican las variaciones rítmicas en la susceptibilidad de los seres humanos a eventos mórbidos y mortales.

Los resultados anteriores, que corresponden a 1 063 pacientes provenientes de 65 centros de Argentina y Uruguay, internados dentro de las 24 horas del comienzo de los síntomas de un IAM, señalan la existencia de dos picos de incidencia de este infarto: a la mañana (valor medio 7.5%/h entre las 8 y las 12) y al atardecer (valor medio 6%/h entre las 16 y las 20) se observó un nadir nocturno (1.3%/h entre las 3 y las 7) y un mínimo secundario al comienzo del atardecer (3.8%/h entre las 13 y las 15). Una curva bimodal similar se observó para la frecuencia de IAM entre los diferentes subgrupos excluyentes (mayores o menores de 70 años, con síntomas previos o sin ellos, con diabetes o sin ella, con IAM tipo Q o no Q, de localización anterior o inferior). Los subgrupos de mayor edad tendieron a sufrir más IAM al atardecer y los pacientes con síntomas previos mostraron una incidencia distribuida igualmente entre las máximas a la mañana y al atardecer.

Al seguir el modelo propuesto, la población de pacientes en la muestra pudo dividirse en aquellos con mayor riesgo de IAM en la mañana (descritos mediante una función gaussiana) e individuos con mayor riesgo durante el anochecer (representados por una función cosinor de 24 horas). Para estos últimos pacientes, se observó una fuerte variación en los episodios de IAM sobre el valor medio diario del cosinor. La incidencia mínima aparece a las 7, aumenta levemente al máximo a las 19 y luego, en forma gradual, declina hacia el mínimo a las 7. Para pacientes con distribución gaussiana se observó una incidencia alta de IAM durante la mañana (máximo, aproximadamente a las 10 horas); el IAM comenzó a las 4 y alcanzó el máximo a las 10, con una declinación rápida hacia las 16 horas. En este grupo, los IAM resultaron virtualmente ausentes entre las 16 y las 4. Al anochecer, los episodios observados pertenecieron sólo al grupo cosinor, mientras durante las horas de la mañana la mayoría de los IAM aparecieron en el grupo gaussiano, más una fracción del grupo cosinor.

La proporción entre las diferentes morfologías de las curvas de incidencia fue 40% gaussiana y 60% cosinor, aproximadamente. Los ancianos tuvieron el doble de posibilidades de sufrir un IAM durante el anochecer en comparación con las horas de la mañana (83% de los mayores

sufrieron IAM al anochecer en comparación con el 17% durante la mañana).

La mayor susceptibilidad de esta población proveniente de la Argentina y Uruguay de presentar IAM durante el anochecer señala la relevancia de las variaciones en el espectro de ECV entre diferentes regiones del mundo y distintos grupos étnicos. La prevalencia de episodios al atardecer en la presente muestra, comparada con otros estudios, puede relacionarse con diferentes horarios diurnos, exposición a la luz, comidas o disparidad en los factores de riesgo CV. Una siesta prolongada, frecuente en la población analizada en esta investigación, puede anteceder un incremento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial, como sucede luego del despertar a la mañana, que conlleva a un aumento en los eventos CV. La siesta puede actuar como un factor desencadenante de eventos cardiovasculares, en especial en individuos ancianos.

Los cambios en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, los factores neurológicos y humorales vasoactivos y la contractilidad cardíaca parecen estar involucrados en el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno que predispone a los eventos isquémicos.

### Conclusiones

Los autores son conscientes de las limitaciones del estudio: la determinación del momento del IAM basado en el inicio de los síntomas puede estar sujeta a sesgo, porque es posible que algunos pacientes hayan presentado síntomas por varias horas y llamado más tarde a la ambulancia. Al tener en cuenta lo expresado, la mayor susceptibilidad de los pacientes de la Argentina y Uruguay al IAM durante el anochecer señala la existencia de variaciones significativas en el espectro de ECV entre diferentes regiones del mundo y provenientes de distintos grupos étnicos. El reconocimiento de un perfil circadiano regional particular en isquemia miocárdica es importante para planear estrategias de tratamiento para pacientes con enfermedad coronaria y prevenir o disminuir la aparición de eventos cardíacos súbitos y trágicos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06522004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06522004.htm)

## 6 - Glucosa en Sangre: Un Fuerte Factor de Riesgo de Mortalidad en Pacientes no Diabéticos con Enfermedad Cardiovascular

Port SC, Goodarzi MO, Boyle NG y Jennrich NI

Department of Statistics, University of California; Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, EE.UU.

*[Blood Glucose: A Strong Risk Factor for Mortality in Nondiabetic Patients with Cardiovascular Disease]*

*American Heart Journal* 150(2):209-214, Ago 2005

*Los niveles de glucemia por encima de lo normal, pero aún por debajo del valor de corte, se asocian con elevada mortalidad por todas las causas.*

Es indudable, dicen los autores, que los pacientes diabéticos tienen una elevada morbimortalidad por causas cardiovasculares debido a una alta prevalencia de enfermedad isquémica coronaria, cerebrovascular y vascular periférica. En los pacientes no diabéticos pareciera que el riesgo cardiovascular aumenta conforme se incrementan los niveles de glucemia desde el límite superior normal hasta el límite de corte para definir estado diabético, y se estima que la mortalidad en individuos no diabéticos con enfermedad cardiovascular (ECV) aumenta linealmente con el incremento de la glucemia dentro de esa franja.

Ha habido pocas investigaciones acerca de la relación entre glucemia y mortalidad global, mortalidad de causa cardiovascular o mortalidad no cardiovascular en pacientes con ECV, por lo que para responder a este interrogante los autores de este trabajo utilizaron como fuente los datos de seguimiento de 30 años obtenidos en el estudio Framingham.

### Métodos

Se utilizó la muestra del estudio Framingham que incluyó individuos de clase media, raza blanca y residencia urbana. En 1948 contaba con 5 209 sujetos que fueron seguidos a partir de ese momento en forma bianual. La glucosa (GS) se determinó en sangre completa, método cuyos valores normales son 11% inferiores a los plasmáticos. Para el presente análisis se consideraron las primeras 15 observaciones repetidas de los individuos incluidos en la muestra. Se analizó durante un período de 2 años la relación entre los niveles de glucemia y la mortalidad global, de causa cardiovascular o no cardiovascular en pacientes con ECV. Los controles se efectuaron a intervalos de 2 años hasta el fallecimiento o hasta que hubieran transcurrido 30 años.

Los individuos que presentaran diabetes, glucosuria o GS > 120 mg/dl habían sido clasificados con intolerancia a la glucosa. De acuerdo con la evaluación de dos profesionales de la salud asignados al estudio Framingham, se definió como ECV enfermedad coronaria (EC), ictus, insuficiencia cardíaca congestiva y claudicación intermitente, en tanto que se consideró EC al infarto agudo de miocardio, la insuficiencia coronaria, la muerte súbita y la angina de pecho.

Se analizaron los datos de aquellos individuos con edades entre 45 y 74 años al momento de la evaluación y quienes tenían ECV documentada. Se subdividió la muestra en grupos de edad constituidos por aquellos entre 45 y 54, 55 y 64 y 65 a 74 años y éstos, a su vez, subagrupados en hombres y mujeres, y se establecieron categorías de acuerdo con los niveles de GS (< 60, 60 a 69, 70 a 79, 80 a 89, 90 a 99, 100 a 109 y 110 a 119 mg/dl). Se utilizaron las pruebas de regresión logística, chi cuadrado y t de Student.

### Resultados

Dos mil setecientos treinta y dos observaciones cumplieron los requisitos de análisis; ellas resultaron en 140 muertes por causa cardiovascular y 61 no cardiovascular. Ningún individuo recibía terapia hipoglucemiante o hipolipemiente. Se observó una tendencia creciente de edad, índice de masa corporal, presión sistólica, porcentaje de mujeres y de fármacos para tratamiento antihipertensivo con el aumento de las categorías de GS. También se advirtió una fuerte asociación entre mortalidad y niveles de glucosa progresivamente más altos ( $p < 0.0001$ ). Asimismo, la tasa ajustada de mortalidad creció 2.42 veces dentro del rango normal (2.99% con GS = 60 mg/dl a 7.23% con GS = 89 mg/dl) y el aumento continuó hasta 11.38% para GS = 119 mg/dl.

Se observó una asociación similar entre GS y mortalidad cardiovascular y no cardiovascular. No hubo diferencias en los niveles de GS entre hombres y mujeres o entre las diferentes categorías de ECV; tampoco se pudo confirmar que individuos con ECV más grave tuvieran niveles de GS más altos.

### Discusión

Los datos obtenidos en este análisis sugieren, a diferencia de lo previamente considerado, que en pacientes con ECV establecida los niveles de GS debajo del punto de corte para diabetes, pero por encima del límite superior normal, acarrear riesgo cardiovascular considerable. Por lo tanto, la GS podría considerarse un poderoso predictor de mortalidad en estos pacientes de alto riesgo.

No obstante, estos resultados concuerdan con otros que reconocen una importante conexión entre los niveles de glucemia en la franja no diabética y la mortalidad de pacientes con ECV crónica. Los mecanismos de este efecto nocivo de la

glucosa están lejos de conocerse cabalmente. La glucosa podría afectar negativamente el endotelio vascular o la placa ateromatosa a través de la glucosilación de lipoproteínas de baja densidad, otras lipoproteínas y factores de coagulación. Asimismo, podría provocar estrés oxidativo y alteraciones de las membranas celulares, o el estado de resistencia a la insulina podría ser el responsable del empeoramiento de la función cardiovascular. La hiperinsulinemia se asocia con la reducción de la fibrinólisis pues aumenta los niveles del factor inhibidor de la activación del plasminógeno.

Dadas las características del estudio Framingham, los resultados obtenidos aquí podrían no aplicarse a otros grupos socioeconómicos o raciales. También es cierto que si bien la asociación entre GS y mortalidad cardiovascular podría ser casual y no causal, es de importancia clínica. Dado que la GS es un factor modificable habría de esperar que la estricta reducción de los niveles de glucemia disminuya notablemente la mortalidad a 2 años en pacientes con ECV. Los autores expresan el deseo de que sus hallazgos estimulen a otros a seguir con esta línea de investigación.

 Información adicional  
[www.siicsalud.com/dato/dato048/06529002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dato048/06529002.htm)

## 7 - Losartán: Revisión sobre su Uso para Reducir el Riesgo de Accidente Cerebrovascular en Pacientes con Hipertensión e Hipertrofia Ventricular Izquierda

Moen M, Wagstaff A

Adis International Limited, Auckland, Nueva Zelanda

[Losartan: A Review of its Use in Stroke Risk Reduction in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy]

Drugs 65(18):2657-2674, 2005

---

*Análisis de los factores que permitirían el empleo de losartán para disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular.*

---

La hipertensión arterial se define a partir de valores de presión sistólica de 140 mm Hg o más o de presión diastólica iguales o mayores de 90 mm Hg. El control de la hipertensión requiere cambios en la dieta y el estilo de vida, pero sólo el 34% de la población hipertensa de los EE.UU. lo logra, lo que hace necesario el apoyo farmacológico.

La hipertensión crónica incrementa el riesgo cardiovascular; esta situación puede resultar en insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad coronaria, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica y enfermedades renales. El ACV no sólo tiene alta morbimortalidad sino que además los pacientes no se recuperan completamente, con la consecuente carga económica para la sociedad.

El incremento de los valores de presión arterial es el factor de riesgo modificable más importante para el ACV; otros factores son el hábito de fumar, el alcoholismo, la obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad carotídea y la insuficiencia cardíaca.

Las drogas disponibles para el tratamiento de la hipertensión incluyen diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y bloqueantes de los receptores tipo 1 de angiotensina II (AT<sub>1</sub>).

### Perfil farmacológico

El losartán es un antagonista selectivo, competitivo, reversible, que actúa sobre los receptores AT<sub>1</sub>. Estos

receptores se encuentran en el músculo liso vascular, en las glándulas suprarrenales, los riñones y el corazón. El sistema renina-angiotensina-aldosterona participa en la regulación de la presión arterial mediante la inducción de vasoconstricción, estímulo de la secreción de aldosterona y aumento de la retención de sodio y agua. Una vez ingerido, el losartán se metaboliza a su forma activa E3174, que es un antagonista reversible de tipo no competitivo, con una potencia 10 a 40 veces superior al losartán. Se informó que el losartán también podría inhibir la agregación y activación plaquetarias; éste y otros efectos independientes de los receptores AT<sub>1</sub> todavía se encuentran en estudio.

En el estudio LIFE se comparó el losartán con el atenolol en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda. La presión arterial media se redujo en ambos grupos, pero la presión sistólica tuvo una leve pero significativa reducción mayor en el grupo tratado con losartán. Se observó reducción de la presión arterial en todos los subgrupos evaluados: pacientes de raza negra, con diabetes, fibrilación auricular, hipertensión sistólica aislada y en aquellos con enfermedad vascular clínicamente evidente. También se observó regresión de la hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma y por ecografía (índice de masa ventricular izquierda). Al finalizar el estudio, en el grupo tratado con losartán la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda evaluada por ecografía fue del 20.5%; en tanto que en el grupo de atenolol este porcentaje fue del 12.8%.

También se informó que el losartán produjo una mayor reducción significativa de la albuminuria y de los niveles de ácido úrico que el atenolol. En un subestudio del LIFE, en el cual se evaluó el efecto del losartán sobre la concentración de los péptidos natriuréticos, se observó una significativa reducción de los valores plasmáticos de dichos péptidos con el losartán, así como su incremento en los pacientes tratados con atenolol. Otros estudios comunicaron efectos benéficos del losartán sobre la fibrinólisis, la sensibilidad a la insulina y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Asimismo, otras drogas antihipertensivas, como telmisartán, olmesartán medoxomil, eplerenona y valsartán, pueden reducir la presión arterial y la masa ventricular izquierda tanto o más que el losartán; pero estos datos se encuentran en estudio.

### Perfil farmacocinético

La concentración plasmática pico posterior a la administración por vía oral de losartán se produce a la hora, mientras su metabolito activo, E3174, alcanza la concentración máxima a las 4.1 horas. El área bajo la curva es de 476 ng.h/ml para losartán y 1 915 ng.h/ml para E3174. Estos valores no se modifican con la ingestión de alimentos.

En lo que se refiere al metabolismo del losartán, tiene un primer paso hepático y una biodisponibilidad oral del 33%. Aproximadamente el 14% de la droga se metaboliza a través del sistema enzimático del citocromo P450. El 35% se elimina por vía renal, en tanto que el 60% restante se elimina en heces. El tiempo medio de eliminación es de 2.1 horas para el losartán y de 6.4 horas para el metabolito E3174.

En pacientes con cirrosis es necesario ajustar las dosis debido a que la biodisponibilidad del losartán y de su metabolito se incrementan; también se informó que disminuye la eliminación renal. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada hay reducción de la depuración plasmática del losartán y del E3174. El área bajo la curva del losartán aumenta al doble en los pacientes que se encuentran en hemodiálisis respecto de las personas que conservan la función renal, por lo que se debe ajustar la dosis de losartán en los pacientes con problemas renales.

La farmacocinética del losartán es similar en niños, adultos y ancianos. Tampoco se observaron diferencias según el sexo ni en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Se informaron interacciones farmacológicas con hidroclorotiazida, digoxina, warfarina, fluconazol, fenobarbital, rifampicina, cimetidina y eritromicina.

### Eficacia terapéutica

La eficacia del losartán en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular general en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda se demostró en el LIFE, estudio efectuado a doble ciego, con grupos paralelos, multicéntrico, que incluyó 9 193 pacientes, en el cual se comparó el losartán con el atenolol. El riesgo de mortalidad cardiovascular general, de ACV o de infarto de miocardio se redujo un 13% en los pacientes tratados con losartán. La reducción general se debió, principalmente, a la disminución de la incidencia de ACV en el grupo tratado con losartán respecto del que recibió atenolol. Los otros dos aspectos, mortalidad cardiovascular e infarto de miocardio, no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

Después del estudio LIFE se realizaron otros subestudios. Uno de ellos, que evaluó el efecto del losartán en la incidencia de ACV total, informó una reducción en la incidencia de todos los tipos de ACV. En los pacientes que recibieron losartán, en comparación con los tratados con atenolol, la reducción en el ACV isquémico fue del 27%, en el de origen aterotrombótico fue del 27% y en el ACV fatal, del 35%. No se observaron diferencias significativas en los otros tipos de ACV (embólico, hemorrágico, no clasificado).

En un subestudio sobre la incidencia de diabetes se vio que el losartán la redujo en un 25%. Otros subestudios compararon los efectos del losartán y el atenolol sobre mortalidad total, revascularización, mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca y reanimación posterior a un paro cardíaco, sin que se hallaran diferencias significativas.

### Tolerabilidad y consideraciones farmacológicas

En general, el losartán es bien tolerado, y la incidencia global de efectos adversos es similar a la informada en el grupo que recibió placebo. Los eventos adversos fueron significativamente menos frecuentes en los pacientes que recibieron losartán respecto de los tratados con atenolol. Los efectos colaterales que afectaron significativamente menos a los pacientes tratados con losartán en comparación con los que recibieron atenolol fueron astenia, fatiga, edema de miembros inferiores, dolor torácico, disnea, hiperglucemia, albuminuria, disfunción sexual, bradicardia e hipotensión. En los pacientes que recibieron atenolol se informó una menor incidencia, significativa, de dolor de espalda e hipotensión.

La ventaja en términos de costo-beneficio con el tratamiento con losartán es clara, dado que al disminuir la incidencia de complicaciones, también se reducen los gastos que debe realizar el sistema de salud en los pacientes. El mayor avance en política de salud fue la demostración de la reducción del índice de ACV.

### Dosis y administración

Los comprimidos de losartán para administración por vía oral fueron aprobados en los EE.UU., el Reino Unido y algunos países de Europa. La indicación de losartán incluye hipertensión, ACV e hipertrofia ventricular izquierda. También se indica para el tratamiento de la nefropatía en pacientes con diabetes tipo 2. La dosis usual de inicio es de 50 mg una vez al día; en caso de que no se alcance el objetivo de tratamiento se puede incrementar hasta 100 mg por día o añadir una dosis de 12.5 mg de hidroclorotiazida. Si no se logra el control de la presión arterial se puede incrementar la dosis de hidroclorotiazida a 25 mg. Las dosis se deben ajustar en pacientes que sufren deterioro hepático y renal.

A partir de los resultados del estudio LIFE, el losartán se administra para reducir la mortalidad y morbilidad cardiovasculares. Las *Guidelines for Hypertension Treatment from the US Joint National Committee (JNC)*, la *European Society of Hypertension (ESH)* y la *British Hypertension Society (BHS)* presentan diferencias en las clasificaciones de hipertensión y, por lo tanto, en las recomendaciones terapéuticas para cada tipo. No obstante, todas las guías

concuerdan en que el objetivo terapéutico de reducir los valores de presión arterial debe tener en cuenta los otros factores asociados a la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

### Conclusión

El losartán es un agente antihipertensivo efectivo y bien tolerado que tiene efectos adicionales beneficiosos, especialmente en pacientes con hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y riesgo de ACV.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06420000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06420000.htm)

## 8 - Menor Riesgo de Muerte y de Insuficiencia Cardíaca Congestiva Asociadas con la Administración Temprana de Estatinas en las Primeras 24 Horas del Infarto de Miocardio

Wright R, Bybee K, Miller W y colaboradores

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, EE.UU.

[Reduced Risks of Death and CHF Are Associated with Statin Therapy Administered Acutely within the First 24 h of AMI]

International Journal of Cardiology 108(3):314-319, Abr 2006

*La administración temprana de estatinas en el primer día de internación por infarto de miocardio parece asociarse con menor mortalidad intrahospitalaria, menor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y menor pico de creatina quinasa.*

La administración temprana de estatinas en pacientes que sufren síndromes coronarios agudos parece asociarse con reducción del riesgo de mortalidad intrahospitalaria. También varios informes sugieren que la administración de estatinas al momento del alta hospitalaria se asocia con menor mortalidad a corto plazo. No obstante, los resultados de estudios clínicos aleatorizados fueron variados. Si bien todos los estudios estuvieron centrados en los efectos potenciales de las estatinas sobre la isquemia recurrente o la mortalidad durante el seguimiento en la prevención secundaria, estas drogas también podrían tener beneficios protectores directos contra la lesión miocárdica cuando se administran tempranamente luego del alta. Además, la terapia con estatinas se asocia con menor liberación de marcadores biológicos durante la intervención coronaria percutánea (ICP) y se observaron menores valores pico de creatina quinasa (CK) en pacientes tratados con estatinas inmediatamente luego del ingreso hospitalario.

Estos hallazgos concuerdan con los resultados de estudios en animales que mostraron menor extensión del área infartada en modelos de isquemia-reperusión en comparación con placebo.

Los autores realizaron un estudio para determinar si el empleo temprano de estatinas en pacientes internados por infarto agudo de miocardio (IAM) podría reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Para ello, evaluaron el riesgo de muerte e ICC en una gran cohorte de pacientes internados por IAM en la Clínica Mayo, en EE.UU., algunos de los cuales recibieron terapia temprana con estatinas.

### Materiales y métodos

Los autores emplearon la base de datos de la Unidad Coronaria de la Clínica Mayo para identificar 3 226 pacientes consecutivos internados para el tratamiento del IAM entre

1993 y 2000. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: uno recibió estatinas en las primeras 24 horas de internación ( $n = 220$ ) y el otro no ( $n = 3 006$ ). Las estatinas disponibles durante el período de estudio fueron: simvastatina, pravastatina, atorvastatina y lovastatina. El diagnóstico de IAM se basó en los criterios de la OMS durante el período de tiempo estudiado.

Los criterios de valoración primarios fueron riesgo de muerte intrahospitalaria, tiempo transcurrido desde el momento de la internación hasta el fallecimiento e incidencia de ICC. Se determinaron los valores pico de CK y de CK-MB.

### Resultados

Respecto de las características iniciales, el grupo sin estatinas tenía una mediana de edad de 69.7 años; mediana de índice de masa corporal (IMC) de 27.5 kg/m<sup>2</sup>; 37.1% eran mujeres; 33.9% habían tenido IAM previo; 25.7% padecieron ICC durante la internación; 24.2% tuvieron IAM con elevación del segmento ST; las medianas de presión sistólica (PS), presión diastólica (PD), frecuencia cardíaca y fracción de eyección fueron 124 mm Hg, 71 mm Hg, 78 latidos por minuto y 50%, respectivamente. El 20.1% tenía diabetes (DBT); el 23.9%, antecedentes familiares de enfermedad coronaria (EC); 49%, hiperlipidemia; 48%, hipertensión. El 58.6% tenía antecedentes de tabaquismo, ictus (12.4%), angor (25%), cirugía de derivación cardíaca (12%), IAM (23%) o angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) (11.6%). Los valores pico de CK y CK-MB presentaron medianas de 848 y 84, respectivamente. El tratamiento primario fue lítico en 19.2%, PTCA en 18.6%, médico en 61.8% y reperusión en 38.2%. Los procedimientos realizados fueron derivación cardíaca 11.7%, PTCA 44.9% y colocación de *stent* 28%, las drogas indicadas en las primeras 24 horas fueron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) 23.6%, aspirina 82.9%, betabloqueantes 72.8%, heparina 90.6% y nitratos 35.2%.

Por otro lado, las características del grupo que recibió estatinas fueron: mediana de edad, 65.1 años; mediana de IMC, 28.9 kg/m<sup>2</sup>; 33.2% eran mujeres. El 25.9% tenía IAM previo; 10.2% presentó ICC durante la internación; 37.3%, IAM con elevación del segmento ST; PS, 137 mm Hg; PD, 75 mm Hg; frecuencia cardíaca 74, fracción de eyección 50%. El 20.9% tenía DBT; 40.9% antecedentes familiares de EC; 76.8% hiperlipidemia y 53.2% hipertensión. El 58.2% tenía antecedentes de tabaquismo, ictus (12.3%), angor (24.6%), cirugía de derivación cardíaca (21.4%), IAM (28.3%) y PTCA (18.6%). Los valores pico de CK y CK-MB mostraron medianas de 624 y 46, respectivamente. Recibió tratamiento lítico 13.5%, PTCA 16.7%, médico 69.8% y reperusión 30.2%. Los procedimientos realizados fueron derivación cardíaca 9.6%, PTCA 44.6% y colocación de *stent* 46.8%. Las drogas indicadas en las primeras 24 horas fueron IECA 37.7%, aspirina 95.4%, betabloqueantes 86.4%, heparina 91.4% y nitratos 45%.

Se observaron diferencias entre los pacientes que recibieron estatinas durante las primeras horas de internación y aquellos que no las recibieron. Los pacientes tratados con estatinas eran algo más jóvenes, más obesos, con menor probabilidad de presentar un IAM anterior y con mayor probabilidad de presentar elevación del segmento ST en el electrocardiograma.

Los antecedentes médicos de ambos grupos difirieron. Los pacientes tratados con estatinas presentaron mayor probabilidad de hiperlipidemia, IAM previo y PTCA previa. No hubo diferencias entre los grupos respecto de la frecuencia de hipertensión, DBT, tabaquismo o ictus previo. La mortalidad intrahospitalaria fue menor en aquellos que recibieron terapia muy temprana con estatinas en comparación con los que no recibieron la droga (2.7% frente a 9.2%,  $p = 0.001$ ). El *odds ratio* (OR) de mortalidad intrahospitalaria con el tratamiento temprano con estatinas fue 0.28 (IC 95% 0.12-0.63;  $p = 0.002$ ). Se observó una fuerte tendencia a reducción de la mortalidad en pacientes tratados con terapia temprana con



estatinas y menos ICP durante la internación. El beneficio del tratamiento temprano con estatinas en los pacientes que recibieron terapia fibrinolítica fue menos pronunciado pero la tendencia fue favorable.

Además, se observó menor riesgo de ICC en pacientes que recibieron estatinas en forma temprana (10.2%) en comparación con los que no recibieron dicha medicación (25.7%),  $p < 0.001$ .

Por otra parte, los pacientes tratados con estatinas presentaron menor pico de CK y CK-MB (624 ng/ml y 46 ng/ml, respectivamente) en comparación con los que no las recibieron (848 ng/ml y 84 ng/ml, respectivamente),  $p < 0.001$ .

Los pacientes que recibieron estatinas fueron dados de alta antes que los no tratados. El tiempo medio entre la internación y la muerte fue de 72 h en el grupo sin estatinas y de 132 h en el grupo con estatinas ( $p = 0.3$ ).

Los 6 pacientes que recibieron estatinas pero que fallecieron durante la internación incluyeron 2 muertes por ICC, 3 por isquemia y 1 no determinada. Dentro del grupo sin estatinas, 99 pacientes murieron por causas isquémicas, 46 por ICC y un pequeño número por ictus o complicaciones mecánicas asociadas con IAM.

No hubo toxicidad con el uso temprano de estatinas en pacientes con IAM; no se produjo rhabdomiólisis ni toxicidad hepática. Los pacientes no informaron síntomas inusuales de mialgia.

### Discusión

Este estudio mostró asociación entre el empleo de estatinas en las primeras 24 horas de internación por IAM y menor riesgo de muerte intrahospitalaria, pico de CK y riesgo de ICC. Esto parece indicar que las estatinas podrían tener efectos beneficiosos sobre la magnitud de la lesión isquémica en pacientes con IAM. Este estudio demostró además menor riesgo de ICC en asociación con terapia temprana con estatinas en pacientes que sufren IAM.

La explicación para estas observaciones no es del todo segura pero podrían deberse en parte a la reducción de la extensión de la lesión isquémica, sugerida por los niveles de CK más bajos. Esto podría reflejar protección miocárdica durante la reperfusión y especialmente luego de la ICP. Las estatinas podrían actuar en la limitación del tamaño de la zona infartada mediante la mejoría de la perfusión coronaria o mediante protección directa del miocardio a través de la vía rho-quinasa.

Varias propiedades pleiotrópicas de las estatinas podrían modificar favorablemente la supervivencia luego del IAM. Las estatinas promueven la liberación de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales. Esto podría tener relación con la mejoría de la contractilidad cardíaca, la fracción de eyección, la mejoría de la supervivencia luego del IAM y la reducción de la fibrosis posterior al infarto. Las estatinas inhiben la inflamación y alteran los procesos de adhesión celular, la proliferación de músculo liso, la síntesis de metaloproteinasas de la matriz y las citoquinas inflamatorias e inhiben la captación de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Todas estas acciones pueden intervenir en la estabilización de la placa coronaria inestable aguda y limitar la isquemia coronaria recurrente.

Los datos del presente estudio sugieren una correlación entre uso temprano de estatinas y retraso en la mortalidad.

### Conclusiones

La administración temprana de estatinas durante el primer día de internación por IAM se asoció con menor mortalidad intrahospitalaria, menor riesgo de ICC y menor pico de CK. Estos datos señalan el beneficio de la administración temprana de estatinas en pacientes que sufren IAM. Los autores destacan que se requieren estudios prospectivos que evalúen si la terapia temprana con estatinas podría también reducir el tamaño del infarto.

## 9 - Tendencias Actuales en Ultrasonido Intravascular: Más Allá del Seguimiento de la Aterosclerosis y de la Búsqueda de la Placa Vulnerable

Sipahi I, Nicholls S, Tuzcu E

Intravascular Ultrasound Core Laboratory, Department of Cardiovascular Medicine, The Cleveland Clinic Foundation; Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, EE.UU.

[Recent Trends in Coronary Intravascular Ultrasound: Tracking Atherosclerosis, Pursuit of Vulnerable Plaques, and Beyond]

Journal of Nuclear Cardiology 13(1):91-96, Ene 2006

*El ultrasonido intravascular actualmente se utiliza para la identificación de la composición histológica de las placas y su vulnerabilidad a la ruptura.*

El ultrasonido intravascular (USIV) es una modalidad de obtención de imágenes tomográficas de alta resolución que puede identificar varios componentes de un vaso normal (lumen, íntima, media y adventicia) y casi todas sus anomalías morfológicas.

Al comienzo, el USIV se utilizó como una modalidad para la guía de los procedimientos percutáneos coronarios (PPC) y ayudó en la detección de la subexpansión de los *stents*, en la ablación rotacional, en la ablación direccional y en la braquiterapia. Sin embargo, con la generalización de la utilización de *stents* liberadores de drogas y la resultante menor frecuencia de reestenosis, las imágenes rutinarias con USIV en los PPC actualmente no son necesarias.

La utilización selectiva del USIV es todavía útil en la toma de decisiones respecto de las lesiones con una gravedad angiográfica intermedia (40% a 70%).

Otra de las contribuciones del método se produjo en el campo de la vasculopatía cardíaca de corazón trasplantado y en la evaluación de los efectos beneficiosos de varios tratamientos sobre esta vasculopatía.

Discutiblemente, la utilización más influyente del USIV fue la evaluación de la eficacia de varios tratamientos antiateroscleróticos y la determinación de las características de las placas ateroscleróticas.

### Seguimiento de la aterosclerosis con USIV: Valoración del tratamiento antiaterosclerótico

Actualmente existe un aumento en la demanda de estudios con criterios principales de valoración intermedios que se puedan evaluar en un menor número de pacientes y en un período más corto. De las imágenes disponibles para el estudio de las placas ateroscleróticas, el USIV es método que ofrece información más exacta en la medición de su volumen.

Durante el seguimiento, el examen se realiza en el mismo segmento arterial luego de un intervalo predeterminado posterior a una intervención terapéutica, y se comparan los cambios en el volumen en el ateroma de acuerdo con el tratamiento asignado.

El *Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL) fue el primer estudio aleatorizado sobre aterosclerosis en los vasos nativos que utilizó criterios de valoración derivados del USIV (por ejemplo, cambios en el volumen del ateroma). Este estudio demostró que en pacientes con cardiopatía isquémica estable el descenso intensivo de los lípidos con 80 mg/día de atorvastatina fue superior al descenso moderado con 40 mg/día de pravastatina, respecto del entretimiento de la progresión de la aterosclerosis coronaria.

Posteriormente se conocieron los resultados del estudio *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT), el cual utilizó el mismo esquema terapéutico que en la investigación anterior en pacientes con síndromes coronarios agudos. Este estudio demostró mayor protección

respecto de eventos cardiovasculares importantes con el descenso intensivo de los lípidos. El análisis *post hoc* mostró que el cambio en los niveles de proteína C-reactiva fue predictivo de la velocidad de progresión en el estudio REVERSAL y de eventos clínicos en el PROVE-IT, lo que confirmó la utilidad del USIV en la determinación de criterios de valoración intermedios.

Otro estudio a gran escala en el cual se utilizó USIV fue el *Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), el cual incluyó pacientes con cardiopatía isquémica y presión arterial bien controlada.

El subestudio con USIV mostró una tendencia a una menor velocidad de progresión de la aterosclerosis con amlodipina respecto del placebo, y no se observaron diferencias significativas en los criterios de valoración clínicos ni derivados del USIV entre los grupos asignados a amlodipina respecto de los asignados a enalapril.

Se realizó un pequeño estudio con la misma metodología para evaluar la utilización de apolipoproteína recombinante A-I Milano en pacientes con síndromes coronarios agudos, en donde se demostró una reducción significativa en el volumen del ateroma luego de 5 semanas de tratamiento. Es de destacar que a pesar de un menor volumen del ateroma no se observó un incremento en la luz arterial debido a la inversión de la respuesta de remodelación de Glagovian (el tamaño de la membrana elástica interna disminuyó a medida que disminuyó el tamaño del ateroma).

El éxito de estos estudios llevó a la realización de muchos otros con USIV para evaluar la progresión-regresión de la aterosclerosis con varios tipos de tratamientos distintos.

#### **Búsqueda de la placa vulnerable: análisis de la señal de radiofrecuencia y elastografía por USIV**

Otra área de interés involucra la utilización del USIV para determinar la vulnerabilidad de la placa mediante el análisis de sus propiedades acústicas (análisis de la señal de radiofrecuencia) y elásticas (elastografía).

Los determinantes de la estabilidad de la placa están relacionados con su composición histológica. La ruptura es una complicación de las placas con un gran núcleo lipídico que ocupa más del 40% de su volumen.

El análisis visual mediante la escala de grises convencional tiene una confiabilidad limitada. A fines de la década del '90 se sugirió que una evaluación más avanzada mediante el análisis espectral de las señales de radiofrecuencia del ultrasonido caracterizaría con más precisión los distintos componentes histológicos. Actualmente se cuenta con muchos diferentes modelos matemáticos utilizados en el análisis de la señal de radiofrecuencia.

Estudios *in vitro* e *in vivo* informaron que el análisis de la señal de radiofrecuencia puede identificar varios componentes de la placa aterosclerótica (*pool* lipídico, componentes fibrosos, fibrolipídicos y calcio) con una buena exactitud. Mediante la utilización de esta metodología se demostró que las estatinas reducen el componente lipídico y aumentan el fibroso, lo que indica la estabilización de la placa. Algunos estudios en marcha ayudarán a definir el valor del análisis de la señal de radiofrecuencia en la determinación de la mejoría en la evolución clínica.

Otra tecnología prometedora es la elastografía. Su base racional es el hecho de que no sólo la composición de la placa origina su ruptura sino también la respuesta del tejido a la fuerza pulsátil aplicada por la presión sanguínea. Esta modalidad evalúa las propiedades elásticas locales (*strain* o "tensión") de las placas y se basa en la magnitud de la deformación del tejido durante el ciclo cardíaco. Se comunicó que las regiones con estrés elevado en la elastografía se corresponden con placas histológicamente vulnerables con alta sensibilidad y especificidad. La paleografía con USIV es una tecnología que también evalúa la "tensión" pero es más rápida que la elastografía.

#### **Conclusiones**

El USIV coronario es una modalidad de imágenes útiles en la guía de las intervenciones coronarias y en la evaluación de la vasculopatía del trasplante cardíaco. Su utilización aumenta en forma progresiva como una herramienta de investigación en la evaluación de la eficacia de los posibles tratamientos antiateroscleróticos. El análisis de la señal de radiofrecuencia y la elastografía son métodos avanzados para la interpretación de las señales del USIV. Estos métodos pueden identificar la composición histológica de las placas ateroscleróticas y posiblemente su vulnerabilidad a la ruptura. Si uno de esos métodos prueba ser una modalidad pronóstica valiosa, se puede convertir en un componente indispensable del examen con USIV.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06615008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06615008.htm)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.