

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 - Tratamiento Médico Óptimo de la Insuficiencia Cardíaca

Bukharovich I, Kukin M y colaboradores

Heart Failure Program, Division of Cardiology, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, EE.UU.

[Optimal Medical Therapy for Heart Failure]

Progress in Cardiovascular Diseases 48(5):372-385, Mar 2006

El objetivo fundamental es evitar la insuficiencia cardíaca al tratar correctamente a los pacientes con mayor riesgo de contraerla, como aquellos con hipertensión, diabetes e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Según la base de datos del estudio Framingham, cada persona tiene una posibilidad de 1 en 5 de padecer insuficiencia cardíaca (IC) a lo largo de su vida. La IC es principalmente una enfermedad del anciano, aproximadamente del 6% al 10% de las personas mayores de 65 años tienen IC, y aproximadamente el 80% de los pacientes internados con IC son mayores de 65 años.

La causa más común es la cardiopatía isquémica (CI), en una minoría de los pacientes se considera que la hipertensión (HTA) aislada es la causa primaria, sin embargo, frecuentemente coexiste con la CI. La miocardiopatía idiopática es la segunda causa más común de este síndrome, seguida por las valvulopatías, la miocardiopatía alcohólica, el corazón pulmonar, la miocardiopatía posparto, la miocardiopatía hipertrófica y la restrictiva. La miocarditis viral aguda y las enfermedades infiltrativas son poco frecuentes. Del 30% al 40% de los casos se deben a disfunción sistólica.

El tratamiento actual de la IC no sólo reduce la morbilidad y mortalidad sino que afecta en forma favorable el proceso subyacente que produce la progresión de la enfermedad.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

El *Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study* (CONSENSUS) fue el primer estudio en demostrar que el bloqueo del sistema neurohormonal compensador, más que el tratamiento inotrópico o el dirigido a disminuir la precarga, puede producir beneficios en la supervivencia de los pacientes con IC. Este estudio comunicó una reducción del 40% de la mortalidad a los 6 meses y del 31% al año en pacientes internados con IC congestiva. Además, demostró que el enalapril redujo la clase funcional, el tamaño cardíaco y la medicación utilizada.

En el estudio SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction*) el enalapril, luego de un promedio de 3 años de seguimiento, redujo en un 16% todas las causas de mortalidad, un 22% la mortalidad debida a IC y el criterio combinado de muerte o internación por agravamiento de la IC en un 26% en comparación con el placebo. La rama prevención del estudio SOLVD comunicó que si bien no se observó un beneficio inmediato en la mortalidad, el enalapril tuvo un efecto mayor en demorar el inicio de IC (22.3 meses con enalapril *versus* 8.3 meses con placebo). Tomados en conjunto, esos estudios establecieron el concepto de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) constituyen el tratamiento de primera línea en todos los pacientes con IC. El estudio SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement*) demostró los beneficios

del captopril en pacientes posinfarto con una fracción de eyección (FE) menor del 40%. Se comunicaron resultados favorables con otros IECA: ramipril (*Acute Infarction Ramipril Efficacy*), tandolapril (*Tandolapril Cardiac Evaluation*) y zofenopril (*Survival of Myocardial Infarction: Long-Term Evaluation*).

Se informó que los afroamericanos tienen una respuesta diferente a estos fármacos que los individuos de raza blanca. En un análisis retrospectivo del SOLVD, el enalapril mostró un 44% de reducción del riesgo de internación en los pacientes blancos y ningún efecto entre los afroamericanos.

Las guías del *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) recomiendan los IECA como el tratamiento de primera elección en pacientes con IC sintomática con función sistólica reducida y para aquellos con disfunción asintomática del ventrículo izquierdo (VI).

Betabloqueantes

En el estudio *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*, el metoprolol mejoró los síntomas y la función cardíaca, respecto del placebo, con una reducción del 34% del criterio combinado de valoración de fallecimiento o inscripción para trasplante. En el CIBIS-I (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I*) se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad por todas las causas a favor del grupo tratado con bisoprolol.

El programa carvedilol, compuesto de cuatro estudios clínicos, demostró mejoría en la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC compensada de gravedad leve a moderada cuando se adicionó a digoxina, diuréticos e IECA.

El estudio COPERNICUS (*Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival*) investigó los beneficios del carvedilol sobre la morbilidad y la mortalidad en pacientes con IC grave (clase funcional IV) y FE menor del 25%, los enfermos que recibieron carvedilol tuvieron una reducción del 35% del riesgo de muerte luego de un seguimiento promedio de 10.4 meses.

El estudio CAPRICORN (*Carvedilol Post-Infarction Survival Control in LV Dysfunction*) fue el primer estudio clínico diseñado específicamente para investigar el efecto del carvedilol en pacientes con disfunción sistólica luego de un infarto agudo de miocardio (IAM), con IC clínica o sin ella, y fue el único estudio a gran escala de betabloqueantes en el período post-IAM en la era posttrombótica. La FE de los pacientes fue inferior al 40%. El carvedilol redujo todas las causas de mortalidad en un 23%, y se asoció con una menor incidencia de mortalidad cardiovascular (25%), IAM recurrente no fatal, y del criterio combinado de muerte o reinfarcto (29%). A los 6 meses se observó una mejoría en el remodelado del VI, en el volumen de fin de sístole y en la FE.

También se observaron efectos beneficiosos con la presentación de liberación extendida y controlada (CR/CL) del metoprolol.

Se comunicó que el carvedilol y el metoprolol pueden reducir el estrés oxidativo en pacientes con IC. Con el objetivo de realizar un estudio comparativo, el estudio COMET (*Carvedilol or Metoprolol European Trial*) informó que 25 mg de carvedilol dos veces por día fue superior a 50 mg dos veces por día de tartrato de metoprolol. No se conoce si se hubiera obtenido el mismo resultado con 200 mg/día de succinato de metoprolol.

Sobre la base de los resultados de los estudios disponibles, las guías de ACC/AHA recomiendan la prescripción rutinaria de betabloqueantes en todos los pacientes con disfunción asintomática del VI e IC estable debida a disfunción sistólica, a menos que existan contraindicaciones.

Antagonistas de la aldosterona

El estudio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) demostró que la adición de espironolactona al tratamiento convencional se asoció con una reducción del 30% en la mortalidad, este beneficio fue atribuido a un menor riesgo de muerte debido a progresión de la IC y muerte súbita de causa cardíaca. La frecuencia de internación por IC también se redujo en un 35%. El fármaco fue bien tolerado a una dosis de 25 a 50 mg/día con una incidencia leve de hiperpotasemia y una incidencia del 8.5% de ginecomastia dolorosa en hombres. También se comunicaron los beneficios de la eplerenona, un bloqueante selectivo del receptor de la aldosterona, al reducir un 15% la mortalidad por todas las causas, un 13% el criterio combinado de mortalidad y morbilidad, y un 21% la muerte súbita.

Las guías de ACC/AHA recomiendan que se utilicen antagonistas de la aldosterona en pacientes con síntomas en clase funcional IV recientes o actuales, a pesar de la utilización de IECA, betabloqueantes, digoxina y diuréticos. Las contraindicaciones son niveles de potasio > 5 mEq/l y de creatinina > 2.5 mg/dl, que deben monitorearse a la primera semana, al mes, a los 3 meses y, luego, cada 3 meses.

Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II

Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA) se desarrollaron con el objetivo de bloquear el sistema renina-angiotensina (SRA) en forma más completa a nivel del receptor sin la inhibición de las quininas. El estudio *Evaluation of Losartan in the Elderly* (ELITE I) no encontró diferencias entre losartán y captopril en el criterio principal de valoración de aumento de la creatinina. Sin embargo, menos pacientes con losartán presentaron intolerancia al tratamiento. La mortalidad por todas las causas, que fue un criterio secundario, fue significativamente menor con losartán que con captopril (4.8% versus 8.7%). En el estudio ELITE II no se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas, muerte súbita o internación entre ambos tratamientos. En el estudio *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) se observó que, en pacientes que ya estaban recibiendo betabloqueantes y un IECA, la adición de valsartán produjo un incremento en la mortalidad del 42%. Estos hallazgos sugieren que la «triple terapia» con un BRA, un IECA y un betabloqueante puede ser perjudicial, posiblemente debido al excesivo bloqueo neurohormonal.

Las guías de ACC/AHA recomiendan la utilización de BRA en pacientes con intolerancia a los IECA debido a tos intratable o angioedema.

Digoxina

El estudio *Digitalis Investigation Group* (DIG) no observó diferencias en la mortalidad cardiovascular o la mortalidad total luego de un seguimiento de 3 años, en pacientes tratados con digoxina. De este modo, la digoxina es el único agente oral con un leve efecto inotrópico positivo que no afecta en forma adversa la mortalidad en pacientes con IC. En el grupo activo se observó una reducción significativa en la mortalidad. En un subgrupo con IC grave y una FE menor del 25% la digoxina produjo una reducción del 16% en la mortalidad por todas las causas o en la frecuencia de internación. Los beneficios de la digoxina fueron más notorios en los pacientes con clase funcional IV, mayor relación cardiotorácica o una menor FE.

Las guías de ACC/AHA recomiendan la utilización de digoxina para mejorar los síntomas en pacientes tratados con diuréticos, IECA y betabloqueantes, en pacientes que iniciaron pero no respondieron a los IECA o a los betabloqueantes y en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento con antagonistas neurohormonales.

Diuréticos

El estudio *Torsemide in Congestive Heart Failure* comparó la eficacia de la torsemida y la furosemida en pacientes con IC. Se produjeron menos muertes en los pacientes tratados con

torsemida respecto de los que recibieron furosemida (2.2% versus 4.5%), también se observó menor incidencia de hipopotasemia en el grupo torsemida y una mejoría similar de la clase funcional con ambos agentes.

Las guías de ACC/AHA recomiendan la prescripción de diuréticos en todos los pacientes con retención de líquidos, combinados con IECA, betabloqueantes y digoxina.

Conclusiones

La IC afecta a todos los segmentos de la población y su falta de tratamiento aumenta drásticamente la morbilidad y mortalidad cardiovasculares. Un objetivo fundamental del tratamiento es no sólo mejorar el curso de la IC sintomática sino evitar su manifestación en pacientes de riesgo, como aquellos pacientes con HTA, diabetes e hipertrofia del ventrículo izquierdo. El tratamiento fundamental se basa en los IECA y los betabloqueantes, y en diuréticos para el control de la sobrecarga de líquidos. Si el paciente manifiesta intolerancia a los IECA, se debe sustituir por un BRA. Los antagonistas de la aldosterona se recomiendan en pacientes con IC estable en clase funcional III o IV que se encuentran sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo y con un nivel de creatinina menor de 2.5 mg/dl y un nivel de potasio sérico menor de 5.0 mEq/l. Con el objetivo de mejorar los síntomas, se pueden agregar dosis bajas de digoxina.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06816008.htm

4 - Función Renal como Predictor de Morbimortalidad en un Amplio Espectro de Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Hillege H, Nitsch D, Pfeffer M y colaboradores

University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Países Bajos; Medical Statistics Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido; Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

[Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients with Heart Failure]

Circulation 113(5):671-678, Feb 2006

En una amplia variedad de pacientes con insuficiencia cardíaca, la función renal evaluada mediante el índice de filtrado glomerular estimado se observa estrechamente asociada con el pronóstico.

El deterioro de la función renal es un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas en una amplia variedad de pacientes con enfermedad cardiovascular, incluidos aquellos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) e insuficiencia cardíaca (IC) crónica.

El programa *Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM)-Overall fue una evaluación del candesartán en tres poblaciones distintas de pacientes con IC crónica, sobre la base del valor de la fracción de eyección del VI (FEVI): 1) *CHARM-Preserved*, FE > 40%; 2) *CHARM-Added*, FE ≤ 40% y tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), y 3) *CHARM-Alternative*, FE ≤ 40% y no tratados con un IECA debido a intolerancia.

El primer objetivo del presente análisis consistió en examinar la prevalencia de deterioro de la función renal en los tres grupos de pacientes incluidos en el CHARM y evaluar si esta alteración en la función renal es tan frecuente en pacientes con función sistólica del VI preservada como en aquellos con esa función deteriorada. En segundo lugar, los autores

investigaron el valor pronóstico de la función renal sobre la morbimortalidad cardiovascular, ajustada por los marcadores tradicionales, con especial atención en la FEVI y el tratamiento asignado.

Material y métodos

Los pacientes elegibles fueron hombres y mujeres de 18 años o más con IC sintomática en clase funcional II-IV de al menos 4 semanas de duración. Sobre la base de la FEVI, los pacientes fueron asignados a uno de los tres subgrupos: FE > 40% (*CHARM-Preserved*, que incluyó 3 023 participantes), FE ≤ 40% y tratados con un IECA (*CHARM-Added*, con 2 048 participantes) o FE ≤ 40% y no tratados con un IECA debido a intolerancia (*CHARM-Alternative*, con 2 028 pacientes). Los 2 743 pacientes del grupo de estudio de la presente comunicación provinieron de los incorporados en los EE.UU.

El criterio principal de valoración de cada uno de los tres subgrupos fue muerte cardiovascular o internación no planeada para el tratamiento del deterioro de la IC crónica y mortalidad por todas las causas del programa total (n = 7 599). En 2 680 pacientes se calculó el índice de filtrado glomerular estimado (IFGe) al ingreso mediante la utilización de la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) con la ecuación de cuatro componentes que incluían edad, raza, sexo y nivel de creatinina sérica.

Resultados

No pudo obtenerse una medición del nivel de creatinina sérica en 61 de los 2 743 pacientes y en 2 participantes este valor fue superior a 10 mg/dl, por lo que fueron excluidos del análisis. En el grupo de 2 680 pacientes incluidos, 1 097 pertenecían al *CHARM-Preserved*, 931 al *CHARM-Added* y 662 al *CHARM-Alternative*.

El número de comorbilidades presentes en condiciones basales se incrementó con la disminución del IFGe. Los pacientes en la menor categoría de IFGe presentaron la mayor incidencia de antecedentes de diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, internaciones por IC, fibrilación auricular y angina de pecho. No se observó relación entre el IFGe y la utilización de IECA; tampoco se detectó una asociación entre la FEVI y el IFGe, si bien una mayor proporción de pacientes con IFGe reducido mostró una peor clase funcional. El promedio de IFGe en el *CHARM-Alternative* fue levemente inferior que en el *CHARM-Added* y que en el *CHARM-Preserved*.

Luego de una mediana de seguimiento de 34.4 meses y un período de observación de 6 493 personas/año, 950 de 2 680 pacientes sufrieron muerte cardiovascular o internación por IC y se produjeron 625 muertes (mortalidad por todas las causas). Se observó un incremento en la incidencia acumulativa de muerte cardiovascular o internación por IC a medida que disminuyó el IFGe. Se halló que tanto una disminución del IFGe como una FEVI reducida son predictores significativos independientes de evolución adversa. En un análisis secundario que incluyó la creatinina, el aumento de la creatinina y la disminución de la FEVI también fueron predictores significativos e independientes de evolución adversa. No se observó interacción entre creatinina y FEVI o entre creatinina y el efecto del candesartán.

Discusión

El principal hallazgo del presente estudio del programa *CHARM* fue que la función renal, reflejada por el IFGe, se asoció estrechamente con el pronóstico en una gran variedad de pacientes con IC. El riesgo de la insuficiencia renal persistió aun luego de ajustar por todas las otras covariables conocidas, incluida la FEVI. Además, no se observaron interacciones entre la función renal, la asignación del tratamiento y la evolución.

La insuficiencia renal es relativamente frecuente en pacientes con IC. Existe información que sustenta que el deterioro de la función renal puede contribuir en forma independiente a un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares en pacientes con IC; esto se aplica tanto a

pacientes con disfunción sistólica como a aquellos con disfunción diastólica. La interpretación de estos hallazgos señalaría que la presencia de insuficiencia renal en sí misma es un factor de riesgo independiente e importante de muerte cardiovascular o internación por IC.

Se han propuesto varias explicaciones para dilucidar el valor de la función renal en la IC. En principio, se puede estimar que refleja directamente el deterioro hemodinámico que, a la vez, se relaciona con la gravedad de la enfermedad subyacente. En el presente estudio, los autores no observaron interacción entre el IFGe y la FEVI, lo que indica que este índice y la función cardíaca tuvieron efectos independientes en términos de la predicción de aparición de eventos cardiovasculares. En segundo lugar, la disfunción renal podría ser un marcador de enfermedad vascular general y, por lo tanto, quizá refleje la gravedad de la aterosclerosis en el riñón y en el corazón.

Un hallazgo interesante del presente estudio indica el menor IFGe en el *CHARM-Alternative*, en comparación con los otros subgrupos. Esto podría deberse a la conducta de no utilizar IECA en pacientes con IC e insuficiencia renal; sin embargo, en el *CHARM-Alternative*, el motivo más frecuente de la intolerancia a los IECA fue la tos (72%), mientras que la disfunción renal fue la causa en sólo el 12% de los casos.

En el *CHARM* se observó una asociación fuerte entre deterioro de la función renal y diabetes insulino dependiente, mientras la prevalencia de diabetes no insulino dependiente se distribuyó en igual forma en las diferentes categorías de función renal. Esto podría explicarse porque la diabetes no insulino dependiente se encontró en una etapa más temprana de progresión, con menos manifestaciones de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Conclusiones

Según los autores, se demostró que en una amplia variedad de pacientes con IC, tanto aquellos con función ventricular sistólica conservada o reducida como los sujetos con tratamiento con IECA o sin él debido a intolerancia, la función renal evaluada mediante el IFGe se encuentra estrechamente asociada y en forma independiente al pronóstico. Si se consideran los criterios de exclusión renales del *CHARM* (creatinina sérica ≥ 3 mg/dl), la efectividad clínica del candesartán fue independiente de la función renal subyacente, sin observarse interacción estadística entre la función renal, la asignación al tratamiento y la evolución clínica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06616006.htm

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

5 - Obesidad y Enfermedad Cardiovascular: Fisiopatología, Evaluación y Efecto de la Pérdida de Peso.

Poirier P, Giles T, Bray G y colaboradores

Quebec Heart and Lung Institute, Laval Hospital Research Center, Laval, Canadá; Louisiana State University Health Science Center; Pennington Biomedical Research Center, Baton Rouge, EE.UU.

[Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss]

Circulation 113(6):898-918, Feb 2006

La obesidad es un trastorno metabólico crónico asociado con enfermedad cardiovascular y aumento en la morbimortalidad.

En los últimos 10 años se produjo un aumento significativo en la incidencia de obesidad en niños y adultos. Actualmente, el sobrepeso y la obesidad se clasifican mediante el índice de masa corporal (IMC). En adultos, el sobrepeso se define como un IMC entre 25.0 y 29.9 kg/m², mientras que la obesidad se establece con un IMC \geq 30.0 kg/m². De acuerdo con las cifras del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), la prevalencia de sobrepeso en adultos desde 1988-1994 a 1999-2000 se incrementó del 55.9% al 64.5%. Durante el mismo periodo, la prevalencia de obesidad aumentó del 22.9% al 30.5%.

Este trabajo revisa la información disponible de la repercusión de la obesidad en la enfermedad cardiovascular (ECV), con énfasis en la evaluación de la estructura y función cardíacas en pacientes obesos y sobre el efecto de la pérdida de peso en el sistema cardiovascular.

La obesidad como factor de riesgo metabólico/genético de ECV

En las últimas dos décadas se observó un incremento notable en la incidencia de síndrome metabólico, que se asocia con la epidemia global de obesidad y diabetes (DBT), definido por Zimmet y col. como «diabesidad».

La estimación de años de vida perdidos como resultado de la obesidad difiere entre las razas y el sexo, pero se estima que el IMC óptimo para adultos de 18 a 85 años es de 23 a 25 kg/m² en personas de raza blanca y de 23 a 30 kg/m² en personas de raza negra. El síndrome metabólico se asocia con mayor riesgo de DBT y ECV, además se demostró que incrementa el riesgo de muerte CV y por todas las causas.

La epidemia de obesidad aparece sobre una base de defectos genéticos, que se pueden dividir en dos grupos: genes raros que producen obesidad significativa y genes más comunes que serían el principio fundamental de la propensión para presentar obesidad: los genes «susceptibles». Algunas investigaciones recientes identificaron más de 41 sitios sobre el genoma como vínculos posibles para la producción de obesidad en un ambiente favorable.

Obesidad y morbilidades asociadas

La obesidad se asocia con numerosas comorbilidades: ECV, DBT tipo 2, hipertensión arterial (HTA), algunos cánceres y apnea del sueño. Se informó que un IMC por encima del percentilo 95 en adolescentes predice una frecuencia de mortalidad adulta en hombres (incremento del 80%) y en mujeres (incremento aproximado del 100%). Una gran cantidad de estudios comunicó que la obesidad se asocia con aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad y con expectativa de vida reducida.

Repercusión cardiovascular del aumento del tejido adiposo

Una gran red capilar rodea el tejido adiposo; los adipocitos están localizados cerca de los vasos con mayor permeabilidad, menor presión hidrostática y distancia más corta para el

transporte de moléculas hacia y desde ellos. En general, el flujo sanguíneo en reposo es de 2 a 3 ml/min por 100 g de tejido adiposo y puede aumentar aproximadamente 10 veces. Este incremento es aun menor que el observado en músculos esqueléticos.

Actualmente, el tejido adiposo se considera un órgano endocrino capaz de sintetizar y liberar a la circulación gran cantidad de componentes peptídicos y no peptídicos que pueden desempeñar un papel importante en la homeostasis cardiovascular, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 6, inhibidor del activador del plasminógeno 1, resistina, lipoproteína lipasa, estrógenos, leptina y adiponectina, entre otros. Esto adquiere importancia debido a que la interleuquina 6 modula la producción de proteína C-reactiva en el hígado, que constituye un marcador de inflamación crónica que puede desencadenar síndromes coronarios agudos.

La obesidad produce un incremento en el volumen sanguíneo total y en el gasto cardíaco que, en parte, se debe al aumento de la demanda metabólica inducida por el exceso de peso. Los individuos obesos tienen mayor gasto cardíaco y menor resistencia periférica total que las personas delgadas. Con el tiempo se puede producir dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y aumento de la masa, que origina una hipertrofia (HVI) de tipo excéntrico. También se puede producir aumento de la aurícula izquierda, que explicaría el mayor riesgo de fibrilación auricular en estos pacientes. La HVI excéntrica, que con frecuencia se presenta en la obesidad mórbida (IMC \geq 40 kg/m²), en general se asocia con disfunción diastólica del VI. Luego, la edad y la HVI predisponen a la disfunción sistólica.

Inicialmente, el corazón graso no es un proceso infiltrativo sino un fenómeno metaplásico. El metaplasma es un cambio reversible en el que un tipo celular adulto es reemplazado por otro. Las células adiposas pueden acumularse entre las fibras musculares o producir degeneración de los miocitos que, a su vez, produce defectos en la conducción y se puede generalizar con la evolución de la afección. Por lo tanto, a través de diferentes mecanismos, la obesidad puede predisponer a la insuficiencia cardíaca, la llamada miocardiopatía de la obesidad o *adipositas cordis*.

El examen físico y el electrocardiograma con frecuencia subestiman la presencia y extensión de la disfunción cardíaca en los pacientes obesos. La distensión venosa yugular y el reflujo hepatoyugular pueden no observarse, y los ruidos cardíacos habitualmente se auscultan distantes; sin embargo, las venas del dorso de la mano, si son muy visibles, reflejarían la presión venosa central. En los pacientes muy obesos, los síntomas de cardiopatía pueden ser inespecíficos, pero se debe buscar la presencia de *cor pulmonale*.

Con el incremento de la obesidad se producen cambios electrocardiográficos diversos: bajos voltajes del QRS, desviación del eje a la izquierda, aplanamiento de la onda T en las derivaciones inferolaterales y alteraciones en los criterios de voltaje de la aurícula izquierda, anomalías en el ST, etc. Se observa aumento en la incidencia de criterios falsos positivos de infarto inferior debido posiblemente a la elevación diafragmática.

La diferenciación entre grasa subepicárdica y derrame pericárdico mediante el ecocardiograma suele ser dificultosa. Para evaluar la masa del VI se sugirió normalizarla de acuerdo con el peso más que con la superficie corporal.

Enfermedad vascular

Varias enfermedades se asocian con la obesidad, como la insuficiencia y la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar (la incidencia de tromboembolismo venoso en el tercio superior del IMC fue 2.42 veces la del tercio inferior). Con frecuencia, la obesidad está asociada con alteraciones en la función endotelial, posiblemente debidas a la disminución del óxido nítrico. La HTA es 6 veces más prevalente en pacientes obesos y, a la vez, produce mayor riesgo de cardiopatía y accidente cerebrovascular. También se presentan apnea del sueño y HTA pulmonar, cuya prevalencia es del 15% al 20% y

se observa raramente en ausencia de hipoxemia.

Asimismo, la obesidad es un factor de riesgo modificable de accidente cerebrovascular (ACV). Cada unidad de incremento del IMC se asocia con aumento del 4% de riesgo de ACV isquémico y de 6% de ACV hemorrágico.

En adultos, se asocia con aterosclerosis avanzada y compromiso de distintos lechos vasculares; esta relación se mantiene significativa luego de excluir del análisis la DBT y la HTA, lo que significa que el impacto de la obesidad sobre todas las causas de mortalidad está mediado por mecanismos distintos de la HTA y la DBT.

Las técnicas nucleares pueden registrar en forma adecuada la existencia de cardiopatía isquémica, a pesar de algunas limitaciones fundamentalmente debidas a atenuación por tejidos blandos. Dada la limitación del ejercicio, se puede utilizar dipiridamol como agente alternativo al esfuerzo. Otra opción para el diagnóstico es el ecocardiograma transesofágico con dobutamina.

Se comunicó que la obesidad se asocia con mayor número de eventos clínicos en el período posterior al cateterismo y con menor supervivencia a los 10 años. Por su parte, la obesidad abdominal se relaciona con progresión acelerada de la aterosclerosis carotídea en el hombre; también representa un factor de riesgo de evolución adversa luego de la cirugía de revascularización con mayor riesgo embólico. Debe destacarse que a pesar de las numerosas alteraciones respiratorias en los pacientes obesos, las complicaciones pulmonares son similares a las observadas en las personas delgadas; esto no se puede aplicar a los pacientes con obesidad grave (IMC > 35 kg/m²), que presentan mayor tiempo de respiración mecánica y período de internación más prolongado.

La obesidad también se relaciona con exceso en el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva: se estimó que éste aumenta 5% en los hombres y 7% en las mujeres por cada unidad de aumento del IMC. Una vez producida la insuficiencia cardíaca congestiva, la obesidad no afecta en forma adversa el pronóstico respecto de los individuos con peso normal.

También se asocia con mayor riesgo de arritmias y muerte súbita, aun en ausencia de disfunción cardíaca. En un alto porcentaje de pacientes obesos se observa prolongación del intervalo QT y de pospotenciales tardíos de alta frecuencia, que aumentan el riesgo de arritmias ventriculares.

La pérdida de peso puede mejorar o prevenir muchos de los factores de riesgo relacionados con la obesidad. Los tratamientos actuales disponibles incluyen intervenciones en la dieta, actividad física, farmacoterapia y cirugía. Los beneficios incluyen disminución en el volumen sanguíneo y sistólico, en el gasto cardíaco, presión capilar pulmonar, masa del VI, consumo de oxígeno en reposo, presión arterial, presión de llenado, frecuencia cardíaca, intervalo QT, mejoría en la función sistólica y diastólica del VI, poco cambio en la resistencia periférica y aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Conclusiones

La obesidad es un trastorno metabólico crónico asociado con ECV y aumento de la morbilidad y mortalidad. Con la acumulación de tejido adiposo se produce una variedad de adaptaciones y alteraciones en la estructura y la función cardíacas, aun en ausencia de HTA y alteraciones orgánicas subyacentes. Para satisfacer las demandas metabólicas se incrementan el volumen circulante, el volumen plasmático y el gasto cardíaco. El aumento del volumen incrementa el retorno venoso a ambos ventrículos, que puede producir dilatación y aumento de la tensión parietal; esto causa HVI con disminución de las propiedades diastólicas, posible aumento de las presiones de llenado y dilatación ventricular. Con el tiempo se puede desencadenar disfunción sistólica.

Si bien por el momento no se demostró que la reducción de peso incremente la supervivencia, la información disponible sugiere que reduce los factores de riesgo para DBT y ECV. Para las próximas décadas, concluyen los autores, se espera información nueva referida a la pérdida de peso, a su

beneficio en la evolución cardiovascular y para aclarar las múltiples dudas que aún persisten sobre este tema.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06814001.htm

6 - Declaración Conjunta de la AHA/ACCF sobre la Evaluación del Síncope

Strickberger S, Benson D, Biaggioni I y colaboradores

Washington Hospital Center, Washington; University of Cincinnati, Cincinnati; Vanderbilt University, Nashville, EE.UU.

[AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope]

Circulation 113(2):316-327, Ene 2006

El síncope puede ser un precursor de muerte súbita, en particular en pacientes con cardiopatía subyacente.

Las causas más frecuentes de síncope –que consiste en una pérdida transitoria de la conciencia– son de origen cardiovascular y se asocian con una frecuencia elevada de mortalidad en pacientes con cardiopatía subyacente, isquemia miocárdica y otras alteraciones cardíacas menos habituales. El propósito principal de la evaluación de estos pacientes es determinar si presentan mayor riesgo de mortalidad. Si se excluye este diagnóstico, el objetivo reside en la identificación de la causa para mejorar la calidad de vida y prevenir daños en los pacientes y en otros.

Evaluación general

Las causas dependen de la edad. En la población general, las más frecuentes son neurocardiogénicas, seguidas de arritmias primarias.

Antecedentes y examen físico

En la mayoría de los pacientes, la causa se puede determinar con una exactitud bastante alta con un examen cuidadoso de los antecedentes y la evaluación física, si bien el mecanismo permanece inexplicado en el 40% de los casos. Es importante buscar las alteraciones presentes, previas y posteriores al episodio y los antecedentes familiares respecto de la presencia de síncope o muerte súbita cardíaca.

Electrocardiograma, ecocardiograma y evaluación de la isquemia

Mediante el electrocardiograma (ECG) se pueden sospechar o diagnosticar alteraciones en el ritmo o la conducción, bradicardia, bloqueos auriculoventriculares o de rama, presencia de onda delta, síndromes de QT prolongado (SQTP), de Brugada y arritmias de distintos tipos.

El ecocardiograma es útil si la historia, el examen físico y el ECG no ayudan al diagnóstico o si se sospecha de cardiopatía subyacente. Con esta técnica se puede diagnosticar o sospechar enfermedad valvular, embolia pulmonar si se detecta hipertensión pulmonar o dilatación del ventrículo derecho, miocardiopatía hipertrófica y, en algunos pacientes jóvenes y delgados, se pueden visualizar alteraciones en el origen de las coronarias mediante el estudio transtorácico o transesofágico.

En pacientes con riesgo o antecedentes de cardiopatía isquémica (CI) es apropiada la realización de pruebas de evaluación de isquemia. Se debe realizar ergometría en sujetos con síncope inexplicado, en especial si el episodio se relaciona con el ejercicio.

Síncope en pacientes con una evaluación normal

En ausencia de cardiopatía subyacente, el síncope no se asocia con mortalidad excesiva. El riesgo principal se relaciona

con el daño físico, que se puede producir si el paciente sufre un síncope recurrente. En este contexto, la profundidad del estudio para establecer el diagnóstico está determinada por la «malignidad» del episodio. Se define como síncope maligno el que se produce con poco aviso o sin él y causa daño significativo o a la propiedad; por ejemplo, un accidente automovilístico.

Monitoreo ECG no invasivo

El tipo y la duración dependen de la frecuencia de los síntomas. El Holter es apropiado para episodios que se producen al menos cada día; en cambio, un monitor de eventos es ideal para episodios que aparecen al menos una vez al mes. Un monitor implantable permite establecer la correlación entre los síntomas y el ritmo en pacientes frecuentemente asintomáticos; se inserta en el tejido subcutáneo y puede registrar eventos durante 14 meses. El paciente utiliza un activador para grabar el ritmo en el momento de los síntomas y el dispositivo registra en forma automática los episodios de bradicardia o taquicardia. Este dispositivo permitió el diagnóstico en más del 90% de los pacientes con síncope inexplicado.

Tilt test

Ayuda a establecer el diagnóstico del síncope neurocardiogénico; sin embargo, existen varios interrogantes referidos a su sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica y reproducibilidad. La sensibilidad varía entre 26% y 80%, y la especificidad es de aproximadamente 90%. En pacientes con evaluación negativa, sin evidencias de isquemia y con corazón estructuralmente normal, la probabilidad preprueba de que el síncope sea neurocardiogénico es alta; por lo tanto, el *tilt test* no contribuye a establecer el diagnóstico. El riesgo de síncope recurrente en pacientes con evaluación cardíaca normal y síncope es independiente del resultado de este tipo de prueba.

Estudio electrofisiológico

En pacientes con evaluación normal, el aporte del estudio electrofisiológico (EEF) es de aproximadamente el 3%. La sensibilidad del método para la detección de bradiarritmias es baja. Sin embargo, dado el bajo riesgo de este tipo de evaluación, la relación riesgo/beneficio puede favorecer al EEF en pacientes con síncope maligno.

Síncope en pacientes con CI

El riesgo de muerte en esta población es directamente proporcional a la gravedad de la disfunción ventricular. La evaluación debe comprender el diagnóstico de isquemia, cardiopatía subyacente y evaluación de la arritmia. Si el paciente necesita revascularización, la evaluación de la arritmia también es necesaria, debido a que el sustrato de taquicardia ventricular (TV) o arritmia letal no disminuye con la revascularización.

El EEF es necesario luego de la evaluación de la isquemia, debido a que es un método útil para identificar la presencia de TV y riesgo de mortalidad. En el caso de TV monomorfa inducible, el paciente debe recibir un cardiodesfibrilador implantable (CDI). Por otro lado, aun en ausencia de síncope, el paciente con CI y fracción de eyección menor del 35% muestra un beneficio importante en la supervivencia con un CDI. De este modo, el sujeto con síncope y miocardiopatía isquémica grave es candidato al CDI, independientemente del resultado del EEF.

Miocardiopatía dilatada no isquémica

En estos pacientes el síncope se asocia a un aumento en la mortalidad; en gran medida, la TV es la que lo origina, si bien el episodio se puede deber a bradiarritmia, taquiarritmia, hipotensión ortostática o embolia de pulmón.

El EEF resulta menos útil en este grupo de pacientes que en aquellos con CI, debido a que posee un poder predictivo negativo bajo. Se cuenta con poca información referida a pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica y síncope cuando una evaluación completa (EEF negativo) no establece

el diagnóstico, si bien alguna información reciente apoyaría el implante de un CDI en estos pacientes. Por otro lado, varios estudios demostraron la eficacia del CDI en sujetos con enfermedad cardíaca avanzada sin antecedentes de síncope.

Síncope en otras formas de cardiopatías estructurales

Miocardiopatía hipertrófica. Permanece como una causa significativa de muerte súbita, sobre todo en pacientes jóvenes. A la vez, el síncope es un factor de riesgo mayor de muerte súbita en esta enfermedad, fundamentalmente si es repetitivo o si aparece con el ejercicio. La función del EEF es limitada. Algunos estudios observacionales demostraron que el CDI es efectivo en pacientes de alto riesgo.

Displasia arritmogénica del ventrículo derecho. Más del 20% de las muertes súbitas cardíacas en pacientes menores de 35 años pueden ser secundarias a esta displasia, y el síncope es un hallazgo de alto riesgo en esta población. Se informó que el CDI es eficaz en sujetos con este trastorno.

SQTP. Se debe a un defecto congénito en los canales de potasio (LQT1 y LQT2) o de sodio (LQT3), que produce un retraso en la repolarización y en la prolongación del QT. El riesgo de eventos cardíacos depende del defecto genético específico, del sexo y la edad. El factor de riesgo no demográfico más importante es el grado de prolongación del QT. Las opciones de tratamiento son los betabloqueantes y el CDI.

Síndrome de Brugada. Es una alteración hereditaria de los canales de sodio que produce la elevación del ST en las derivaciones precordiales anteriores. Los pacientes con este síndrome que presentan síncope muestran un riesgo de muerte súbita a 2 años de aproximadamente el 30%; por ello, se recomienda el tratamiento con CDI.

Evaluación de los pacientes pediátricos con síncope

Los diagnósticos diferenciales y la evaluación del síncope son similares a la de los pacientes adultos. En general, en esta población el síncope es benigno y el objetivo consiste en identificar los pacientes de alto riesgo con cardiopatía subyacente, que pueden incluir alteraciones genéticas, como el SQTP, el síndrome de Brugada o la miocardiopatía hipertrófica.

Consideraciones especiales en ancianos

La presentación clínica es frecuentemente variable y atípica. El objetivo de la evaluación diagnóstica reside en excluir enfermedades con compromiso vital y prevenir la recurrencia de caídas. Se deben controlar los cambios ortostáticos de la presión y la frecuencia cardíaca. El tratamiento se dirige a la causa. Se debe prestar atención a la importancia de los tratamientos con múltiples fármacos, la intolerancia ortostática, la disfunción autonómica y la hipersensibilidad carotídea.

Conclusiones

El síncope puede ser un precursor de muerte súbita, en particular en pacientes con cardiopatía subyacente. Es fundamental incluir en la evaluación un estudio estructural del corazón y de la isquemia. Se deben excluir las causas menos frecuentes que se asocian con muerte súbita, como el síndrome de Wolff-Parkinson-White y las alteraciones hereditarias de los canales iónicos. Cuando se identifica la cardiopatía subyacente, la evaluación y el tratamiento se orientan a dos objetivos: en primer lugar, a la enfermedad basal, con isquemia o sin ella y a su posible contribución al episodio sincopal; segundo, a la evaluación de la arritmia, para confirmar o descartar la presencia de TV o fibrilación ventricular. El diagnóstico específico se debería obtener, fundamentalmente, en pacientes de alto riesgo; de este modo, sería posible instituir el tratamiento adecuado para prolongar la supervivencia.

7 - Nuevas Terapias Dirigidas a Modificar el Metabolismo de las Lipoproteínas de Alta Densidad y el Transporte Inverso de Colesterol

Duffy D, Rader D

Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Cardiovascular Institute, and Institute for Diabetes, Obesity and Metabolism, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

[Emerging Therapies Targeting High-Density Lipoprotein Metabolism and Reverse Cholesterol Transport]

Circulation 113(8):1140-1150, Feb 2006

Cada vez se reconoce más la importancia de la función de las lipoproteínas de alta densidad y del transporte inverso de colesterol, independientemente de la concentración de lípidos en sangre, como elementos de protección cardiovascular.

La concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se relaciona inversamente con la enfermedad coronaria, tal como se observó en diversos estudios prospectivos epidemiológicos. Por otra parte, se observó que el tratamiento de pacientes con baja concentración de HDLc con alguno de los fármacos disponibles en la actualidad reduce considerablemente el riesgo de eventos coronarios mayores.

Las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III)* establecen que los niveles de HDLc por debajo de 40 mg/dl representan un factor independiente de riesgo coronario. Aun así, estas guías tienen como objetivo primordial el descenso de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), ya que numerosos estudios de prevención primaria y secundaria demostraron firmemente las ventajas de esta estrategia. Sin embargo, el riesgo de eventos coronarios no desaparece por completo, aun cuando se cumpla este objetivo. Un paso adicional en la terapia consiste en tratar de elevar los valores de HDLc o en mejorar la función de esta fracción de lípidos. En este contexto, señalan los autores, es importante recordar que el nivel de HDLc puede no relacionarse con la funcionalidad.

Estrategias terapéuticas actuales en pacientes con concentración baja de HDLc

En primer lugar se recomiendan los cambios en el estilo de vida, por ejemplo la interrupción del hábito de fumar y el aumento de la actividad física. Se observó que existe una fuerte correlación entre la adiposidad visceral y la baja concentración de HDLc, por mecanismos que no se comprenden por completo. La pérdida de peso puede acompañarse de una elevación de este parámetro pero la influencia de la composición de la dieta sobre el metabolismo de las HDL es compleja. La ingesta de dietas ricas en grasas saturadas se asocia con aumento del HDLc, mientras que las grasas monoinsaturadas no originan cambios importantes. El alcohol se acompaña de una elevación del HDLc. Las drogas hipolipemiantes disponibles en la actualidad tienen poco efecto sobre el HDLc; por ejemplo, las estatinas sólo ocasionan un aumento del 5% al 10%. Un metaanálisis reciente de 14 trabajos con estatinas tampoco reveló diferencias en el beneficio obtenido a partir del tratamiento según el subgrupo de HDLc.

En cambio, los fibratos –agonistas del receptor activado del proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa– elevan el HDLc en un 5% a 20%, en relación con los niveles basales de triglicéridos. Por otra parte, en distintos trabajos de prevención primaria y secundaria, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia o resistencia a la insulina, los fibratos se asociaron con una reducción importante de eventos cardiovasculares. Sin embargo, el beneficio no fue homogéneo

en todos los pacientes de riesgo elevado. La niacina (ácido nicotínico) es por el momento la droga más eficaz para elevar el HDLc; con ella se obtienen incrementos de un 15% a 35%. Las recomendaciones del ATP III establecen que los fibratos y la niacina podrían representar las mejores opciones para el tratamiento de pacientes de riesgo elevado con concentraciones bajas de HDLc.

Las tiazolidindionas, agonistas parciales del PPAR-gamma, se utilizan en pacientes con diabetes tipo 2; también aumentan los niveles de HDLc en un 5% a 15%. Sin embargo, a la fecha, los resultados de los estudios indican globalmente que ninguna de las alternativas disponibles es óptima y que es necesario desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para estos pacientes.

Nuevas terapias dirigidas especialmente a modificar las HDL

Las HDL se asocian con un efecto cardioprotector por múltiples mecanismos, muchos de los cuales se comprenden escasamente. Esta fracción de lípidos promueve y facilita el transporte inverso de colesterol (TIC), inhibe la oxidación de las LDL; suprime la inflamación endotelial; induce la producción de óxido nítrico en células endoteliales; incrementa la biodisponibilidad de prostaciclina e inhibe la agregación de plaquetas y la coagulación. Aunque la verdadera influencia de cada uno de estos mecanismos *in vivo* no se conoce con precisión, muy probablemente todos contribuyan de alguna forma a reducir el riesgo de aterosclerosis.

En los últimos años surgió cada vez más información que avala la importancia de la función del HDLc: su nivel no sería un parámetro suficiente ya que no necesariamente refleja el estado del TIC, un proceso dinámico que sólo puede conocerse a través de mediciones dinámicas de flujo de colesterol. Por este motivo, algunas de las opciones más nuevas de tratamiento están destinadas a incrementar este proceso, independientemente de la concentración de HDLc. No obstante, estas alternativas son complicadas, muchas de ellas requieren abordajes por vía parenteral y es por ello que serían esencialmente útiles en pacientes con episodios agudos y para tratamientos de corta duración. Algunas, en cambio, están pensadas para administración por vía oral y para terapias crónicas.

Tratamientos dirigidos contra la apolipoproteína A-I

La apolipoproteína A-I (Apo A-I) es la principal proteína de las HDL. Se trata de un importante receptor del colesterol de macrófagos, un proceso en el cual interviene el transportador celular trifosfato de adenosina de la proteína de membrana A1 (ABCA1, por su sigla en inglés). La Apo A-I también participa en la función antioxidante y antiinflamatoria de las HDL y los niveles de Apo A-I representan un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal vez más importante que la concentración de HDLc. Diversas investigaciones mostraron que la expresión excesiva de Apo A-I por modificaciones genéticas, la transferencia somática de genes y la infusión intravenosa de Apo A-I se acompañan de disminución considerable del avance de las lesiones ateroscleróticas en modelos animales. De allí que, en la actualidad, uno de los objetivos principales del tratamiento es regular la expresión endógena de esta apolipoproteína.

En algunos trabajos se constató que la infusión en bolo de Apo A-I en el ser humano se asocia con un leve aumento de los niveles de HDLc pero con elevación sustancial de la concentración de Apo A-I y de fosfolípidos. Por su parte, un trabajo que abarcó 4 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota mostró que una única inyección de pro-Apo A-I inducía un aumento considerable en el TIC; en teoría, esta estrategia terapéutica podría ser de mucha utilidad para revertir el proceso aterosclerótico en el ser humano.

Los autores recuerdan que la Apo A-I Milano es una forma rara de apolipoproteína mutada naturalmente que se refleja con niveles bajos de HDLc pero sin elevación concomitante del riesgo cardiovascular. Además, algunos trabajos en animales sugirieron que esta proteína conferiría un cierto efecto

protector en términos en enfermedad cardiovascular y de allí que la industria farmacéutica puso atención en su producción como agente terapéutico. Una investigación demostró que las infusiones semanales de Apo A-I Milano acoplada con fosfolípidos se acompañan de disminución del tamaño de la placa de ateroma en la ultrasonografía, sin que se produzcan cambios considerables en la concentración de HDLc. Los resultados sugieren que la Apo A-I Milano modificaría esencialmente el TIC o la función de las HDL. No obstante, sólo con estudios a mayor escala se podrá determinar el verdadero papel de esta opción de tratamiento.

Otra alternativa consiste en emplear la propia Apo A-I del paciente: las partículas Apo A-I escasas en lípidos promueven el flujo de colesterol a partir de los macrófagos mucho más eficazmente que las grandes partículas maduras de HDL. Por ello se intentó *ex vivo* generar cantidades sustanciales de Apo A-I con pocos lípidos que luego se vuelven a infundir en el paciente.

Se han producido péptidos pequeños, de 18 a 22 aminoácidos, con secuencia y propiedades semejantes a las de la Apo A-I; por ejemplo, con igual capacidad de activación de la lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT). Estas partículas, tales como el ETC-642, por ser más pequeñas, son más económicas y más fáciles de elaborar que la Apo A-I.

Una de las principales limitaciones de este tipo de terapia tiene que ver con la necesidad de administración por vía intravenosa; por este motivo, su mayor aplicabilidad es en el contexto de episodios agudos para promover la rápida regresión o estabilización de la placa de ateroma en pacientes con síndromes coronarios agudos, que se asocian con un elevado índice de recurrencia. Sin embargo, la dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento son puntos que aún deben establecerse.

En teoría, el mayor logro sería poder modificar la expresión genética de manera tal de inducir un aumento farmacológico en la producción de Apo A-I. Afortunadamente, este efecto parece posible con los fibratos (agonistas PPAR-alfa), que elevan la expresión de Apo A-I en ratones transgénicos y que aumentan la producción de la apolipoproteína en el ser humano. El fenómeno parece más marcado aún con los agonistas PPAR-alfa más nuevos.

El péptido D-4F es similar a la Apo A-I, no es reconocido por las peptidasas intestinales, de manera tal que es biodisponible por vía oral. De hecho, los estudios en ratas mostraron que la ingesta de D-4F se acompaña de disminución sustancial de la aterosclerosis sin elevación de la concentración de HDLc. Probablemente, su eficacia obedezca fundamentalmente al incremento de las propiedades antiinflamatorias de las HDL y a la inducción de TIC desde macrófagos. Así, se demuestra que al modificar la función de las HDL –sin que se eleve la concentración de HDLc– se puede obtener un beneficio considerable en términos de enfermedad cardiovascular.

Terapias dirigidas a promover la salida de colesterol de los macrófagos y el TIC

Cada vez se tiene más en cuenta el potencial efecto beneficioso del TIC contra la aterogénesis, un proceso que parece estar favorecido por las Apo A-I. La mayor comprensión de los mecanismos moleculares que intervienen en el TIC permitió que se crearan nuevas propuestas de tratamiento con capacidad para modificar el movimiento de colesterol desde los macrófagos. En este sentido, el primer estadio de «célula espumosa» sería un blanco farmacológico particularmente interesante.

La salida de colesterol de estas células involucra esencialmente el transporte del lípido mediado por ABCA1 a las Apo A-I reducidas en lípidos, un mecanismo que se comprendió con mayor precisión cuando se descubrió que ciertas mutaciones en el ABCA1 ocasionan la enfermedad de Tangier (caracterizada por concentraciones plasmáticas muy bajas de HDLc y de Apo A-I y por acumulación importante de colesterol en macrófagos). En ratones, la expresión excesiva de ABCA1 se asocia con incremento sustancial de la

concentración de ambos factores y con reducción del área de aorta. Posteriormente se comprobó que el regulador principal de la expresión del gen ABCA1 es el receptor nuclear hepático del receptor X (LXR).

Los agonistas sintéticos LXR estimulan la expresión de ABCA1 y de ABCG1 en macrófagos y estimulan la salida de colesterol hacia Apo A-I reducidas en lípidos y a partículas maduras de HDL. Además, en virtud de que reducen la aterosclerosis en ratones son agentes potenciales para inducir el TIC. No obstante, señalan los autores, algunos agonistas no selectivos pueden promover la expresión de genes que intervienen en la síntesis de ácidos grasos, con lo cual se eleva la producción de triglicéridos, se genera esteatosis y hay hipertrigliceridemia. Por lo tanto, la selectividad parece un requisito fundamental para que estos fármacos puedan ser clínicamente aplicables.

Los fibratos son agonistas del PPAR-alfa, elevan los niveles de HDLc y disminuyen la frecuencia de eventos cardiovasculares. La exposición *in vitro* de macrófagos a fibratos se asocia con mayor expresión de ABCA1 y con salida de colesterol, tal vez a partir de la regulación del propio LXR. La administración simultánea de un agonista LXR y de un agonista PPAR-alfa en ratones se acompaña de aumento sinérgico de la concentración de HDLc.

Estas células también expresan PPAR-gamma: las tiazolidindionas –agonistas de este receptor– también inducen salida de colesterol de los macrófagos, posiblemente a través de la estimulación de la expresión del LXR, ABCA1 y ABCG1. Se sabe que en los pacientes diabéticos, el tratamiento con tiazolidindionas se acompaña de elevación en los niveles de HDLc y con reducción de los eventos cardiovasculares.

Otra posible alternativa terapéutica sería el uso combinado de agonistas PPAR-alfa y PPAR-gamma o la creación de drogas con acción mixta, tales como el muraglitazar, que eleva moderadamente la concentración de HDLc. Sin embargo, a pesar del interés inicial por el fármaco, la investigación posterior más amplia encontró que en realidad se asocia con incremento de los eventos cardiovasculares. El tesaglitazar, otro agente con ambas propiedades, está actualmente en investigación. Los macrófagos también expresan el PPAR-beta-delta, cuya función se conoce poco. Sin embargo, parece inducir la salida de colesterol.

Finalmente, el TIC podría mejorarse mediante la infusión de amplios liposomas (LUV) que sólo contienen fosfolípidos. En animales, estas partículas parecen inducir la movilización de colesterol, por mecanismos que aún no se comprenden por completo. Probablemente en el ser humano puedan ser de utilidad para el tratamiento a corto plazo de síndromes coronarios agudos.

Terapias destinadas a modificar el metabolismo de HDL y de Apo A-I y a elevar sus niveles en plasma

En el ser humano, el índice de catabolismo de las partículas HDL y de Apo A-I es uno de los factores más importantes en la variación de su concentración plasmática y de allí la posibilidad de intervenir farmacológicamente a este nivel, por ejemplo mediante la administración de niacina. Esta droga se utiliza hace años para disminuir la concentración de colesterol y hasta la fecha es una de las opciones más útiles para elevar los niveles de HDLc, aunque no se sabe exactamente cuál es su mecanismo de acción. No obstante, los estudios en el ser humano sugirieron que la niacina retrasa el índice de catabolismo de las Apo A-I y las investigaciones *in vitro* mostraron que la recaptación hepática de HDL Apo A-I disminuye luego del tratamiento. Recientemente se descubrió un receptor de niacina (el HM74A) que despertó gran interés por la posibilidad de crearse nuevos fármacos que actúen sobre esta estructura. El receptor se expresa fundamentalmente en células adiposas; al ser activado por niacina se inhibe la expresión de lipasa, se reduce la hidrólisis de triglicéridos y disminuye la salida de ácidos grasos libres desde el tejido graso al hígado, efectos que contribuirían con

el descenso de la concentración de triglicéridos. Los macrófagos activados expresan el receptor de niacina y su exposición a niacina se asocia con mayor expresión de ABCA1.

La CETP es una glicoproteína del plasma que interviene en la transferencia de ésteres de colesterol desde HDL a lipoproteínas con Apo-B, en intercambio por triglicéridos. La observación de niveles muy altos de HDLc en pacientes con deficiencia de CETP confirmó su importancia en el metabolismo de HDL en el ser humano. En los últimos años se avanzó notablemente en el concepto de la inhibición farmacológica de la CETP, como un posible mecanismo para elevar los niveles de HDLc. El torcetrapib inhibe la actividad de CETP en el ser humano y se asocia con aumento de la concentración de HDLc, en relación dependiente de la dosis. También se lo utilizó en combinación con atorvastatina y se observaron elevaciones del HDLc del 52% al 65%.

El JTT-705 es otro inhibidor de la CETP; en pacientes con hiperlipidemia leve se asocia con una disminución de la actividad de CETP y con elevación de los niveles de HDLc. Otra alternativa es inmunizar con péptidos con la finalidad de que se generen anticuerpos contra CETP.

Si bien cualquiera de las opciones comentadas asociadas al bloqueo de la CETP sin duda se relaciona con aumento de los niveles de HDLc en el ser humano, aún no se conoce si el beneficio se refleja en una reducción importante de los eventos cardiovasculares; una preocupación motivada esencialmente a partir de observaciones en pacientes con deficiencia de CETP y por la posibilidad de que la inhibición de la CETP comprometa el TIC.

En el catabolismo de las Apo A-I el riñón tiene una participación sustancial, tal vez luego de la filtración glomerular de las Apo A-I reducidas en lípidos y del catabolismo mediado por el receptor por parte de las células tubulares renales. Por ende, es razonable considerar que el remodelamiento renal de las HDL podría representar otro objetivo terapéutico interesante. La CETP, la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP) y las lipasas participan en este proceso. Se observó que la deficiencia genética de la lipasa hepática (LH) se acompaña de una elevación moderada de los niveles de HDLc; asimismo, la lipasa endotelial (LE), más específica que la LH para los fosfolípidos y para las HDL, representa un objetivo terapéutico interesante. De hecho, la expresión exagerada de la LE se acompaña de menor expresión de HDLc y de Apo A-I por mayor catabolismo. A la inversa, la pérdida de función de la enzima se asocia con aumento significativo de los niveles de HDLc. Por su parte, los estudios genéticos sugirieron una posible asociación entre variantes en el gen y los niveles séricos de HDLc. Tal vez la expresión de LE se correlacione en forma inversa con la concentración de HDLc y positivamente con la magnitud de la calcificación coronaria.

Otras fosfolipasas que influyen en el metabolismo de HDL son la fosfolipasa A2 del grupo IIA (sPLA2-IIA) cuya expresión se eleva en estados inflamatorios. Hidroliza los fosfolípidos de las HDL y aumenta su catabolismo. Esta fosfolipasa y otras enzimas de la misma familia sPLA2 constituyen otros posibles objetivos terapéuticos, ya que se podrían crear inhibidores para elevar los niveles de HDLc y reducir, de esta forma, el riesgo de aterosclerosis. Por último, señalan los autores, la administración *per se* de fosfolípidos podría modular el metabolismo de las HDL. Por ejemplo, el fosfatidilinositol cambia la carga de las partículas e influye en el metabolismo de las HDL. Se observó que el tratamiento con fosfatidilinositol por vía oral se asocia con aumento de la concentración de HDLc en un 13% a 18%. Además, los fosfolípidos son compuestos relativamente seguros.

Sinopsis

No existen dudas de que la concentración baja de HDLc representa un factor independiente de riesgo cardiovascular, también en pacientes que reciben tratamiento agresivo destinado a corregir los niveles de LDLc. Algunas drogas utilizadas en la actualidad tienen la capacidad potencial de

inducir leves incrementos en el HDLc, pero sin duda ninguna de estas opciones se asocia con los objetivos deseados, en términos de prevención cardiovascular primaria y secundaria.

El metabolismo de las partículas HDL es muy complejo y su papel protector se relaciona más con su función que con los niveles plasmáticos. De hecho, la consideración exclusiva de este marcador no se correlaciona exactamente con el riesgo cardiovascular ni con el beneficio obtenible a partir de la terapia. Así, algunos tratamientos muy útiles sólo se acompañan de una elevación leve del HDLc, mientras que otras terapias que inducen un aumento importante de esta fracción no se asocian con un beneficio clínico tan marcado. Numerosas estrategias destinadas a modificar el metabolismo de las HDL y del TIC se investigan ampliamente; quizá los primeros resultados en este sentido se obtengan con la inhibición de la CETP.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat04906808006.htm

8 - Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en el Siglo XXI

Daviglus M, Lloyd-Jones D, Pirzada A

Department of Preventive Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Department of Medicine, Division of Geriatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, EE.UU.

[Preventing Cardiovascular Disease in the 21st Century]

American Journal of Cardiovascular Drugs 6(2):87-101, 2006

Es fundamental que las políticas nacionales se concentren en la prevención y el control de todos los factores de riesgo mayores en forma simultánea.

Durante las últimas décadas se observó una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica (CI), por enfermedad cardiovascular (ECV) y por todas las causas en los EE.UU. y en los países occidentales. Sin embargo, en la década de 1990-2000 se observó un enlentecimiento de la disminución en la mortalidad por ECV y una detención en la declinación de la mortalidad por accidente cerebrovascular (ACV).

En este artículo los autores resumen la información respecto de la eficacia, costo-efectividad, ventajas y limitaciones de varias estrategias farmacológicas y sobre el estilo de vida para la prevención de ECV.

Colesterol y tratamiento hipolipemiente

Pocas intervenciones farmacológicas produjeron tanto éxito como el que los agentes hipolipemiantes demostraron en la prevención primaria y secundaria de la ECV. El estudio LRC-CPPT (*Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial*) comunicó una reducción del 19% en el riesgo de muerte por CI o infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal con colestiramina en hombres asintomáticos de edad mediana con hipercolesterolemia primaria. El HHS (*Helsinki Heart Study*) también comunicó eficacia de los hipolipemiantes en comparación con placebo para la prevención de eventos cardiovasculares (CV). Sin embargo, hubo un desconcertante incremento en la mortalidad no CV que compensó la disminución de la mortalidad CV. Las dudas respecto de este hallazgo se disiparon cuando el 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) comunicó una reducción significativa en la mortalidad total con una estatina en la prevención secundaria.

Tanto en estudios de prevención primaria como secundaria con estatinas se logró una reducción del 25% al 40% del riesgo relativo (RR) de todos los eventos CV. Además, recientemente se publicó un metaanálisis de 14 estudios

aleatorizados que incluyeron 90 054 participantes, en donde las estatinas produjeron una reducción del RR de eventos CV mayores del 23% (7.4% con estatinas *versus* 9.8% con placebo), una reducción del 12% en la mortalidad total (8.5% *versus* 9.7%), una reducción del 19% de la mortalidad CV (3.4% *versus* 4.4%), una reducción del 24% de la revascularización coronaria (5.8% *versus* 7.6%) y una reducción del 17% del ACV (3.0% *versus* 3.7%).

El papel del tratamiento farmacológico de la dislipidemia para la prevención primaria originó dudas debido al costo potencial del tratamiento de una gran cantidad de personas. De acuerdo con las observaciones de cuatro estudios de prevención primaria, el LRC-CPPT, el HHS, el WOSCOOP (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) y el AF-CAPS/Tex-CAPS (*Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*), es necesario tratar aproximadamente de 40 a 75 pacientes durante 5 años para evitar un único evento coronario. En el estudio AF-CAPS/Tex-CAPS, que fue el más representativo de la población general, se necesitó tratar 53 pacientes con lovastatina durante 5 años para evitar un único evento coronario. Sin embargo, resultados recientes del HPS (*Heart Protection Study*) demostraron una relación costo-beneficio favorable del tratamiento con estatinas.

Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento antihipertensivo produjo una reducción importante en la incidencia de ACV y de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), con menos efecto sobre la incidencia de eventos por CI, adjudicado posiblemente al perfil metabólico desfavorable o a un posible aumento de la mortalidad asociado con algunos tratamientos, como las tiazidas. Sin embargo, el SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*) comunicó una reducción del RR de ACV del 36%, de eventos coronarios mayores del 27% y del 49% de ICC con tiazidas en comparación con placebo. En un metaanálisis de tres estudios sobre hipertensión sistólica aislada (HSA) en pacientes ancianos se observó una reducción significativa en la incidencia de ACV y ECV, así como una reducción del 17% en todas las causas de mortalidad. El promedio de reducción de la presión arterial sistólica (PAS) fue de 10.4 mm (PAS al ingreso 174 mm Hg), por lo que una reducción modesta de la PAS puede producir una reducción importante en la incidencia de ECV. También se demostró el efecto beneficioso del tratamiento del estadio I de la hipertensión arterial (HTA). El estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) demostró la reducción de eventos (especialmente ACV e ICC) con clortalidona en comparación con los nuevos agentes. Este estudio incluyó un gran número de pacientes con HTA en estadio I.

La mayoría de los pacientes hipertensos necesitarán más de un agente para el control efectivo de la HTA. En los pacientes con estadio II se recomienda el inicio del tratamiento con dos agentes. Debido a los resultados del ALLHAT, el JNC 7 (*Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*) recomendó iniciar el tratamiento con una tiazida en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, la decisión de utilizar otros fármacos como tratamiento de primera elección se debería basar en las características de los pacientes y en sus comorbilidades, también se deben tener en cuenta el efecto metabólico, favorable o desfavorable, al elegir un determinado agente.

Existe una activa discusión respecto del riesgo-beneficio del tratamiento antihipertensivo de los pacientes ancianos (80 años o más). Se ha sugerido que el tratamiento de este grupo etario puede ser menos efectivo o aun peligroso. Un metaanálisis del grupo INDANA (*Individual Data Analysis of Antihypertensive Intervention Trial*) combinó la información de los subgrupos de individuos de 80 años de más de cuatro estudios: SHEP, SHEP-pilot, Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*) y el STOP-Hypertension (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension*) entre 1 670 participantes. El tratamiento

activo respecto del placebo se asoció con una reducción del 34% en la incidencia de ACV, 22% de ECV mayores y 39% en la incidencia de ICC. Se observó un incremento no significativo del 6% en el riesgo de todas las causas de mortalidad en los pacientes tratados respecto del grupo placebo.

Abandono del tabaquismo

El cese del hábito de fumar es fundamental para la prevención primaria y secundaria de la ECV. Luego del cese, se produce una declinación rápida en el riesgo de eventos por EC y su recurrencia, muerte súbita cardíaca y ACV para aquellos con ECV o sin ella y a cualquier edad. Luego de 2 a 4 años del cese completo, el riesgo de CI y ACV se asemeja al de los que nunca fumaron. En un metaanálisis reciente se comunicó una reducción del RR no ajustado de mortalidad del 36% para los que abandonaron el tabaquismo respecto de los que continuaron fumando. En los EE.UU. los tratamientos farmacológicos aprobados para ayudar en el abandono incluyen el reemplazo de la nicotina para la adicción química y el bupropión para ayudar con la modificación del comportamiento. La información disponible sugiere que el tratamiento de reemplazo con nicotina se puede administrar en forma segura a pacientes con CI conocida. Últimamente se informó que el rimonabant, un agente nuevo que antagoniza el receptor endocanabinoide, tiene una eficacia favorable para el abandono del tabaquismo, sin producir aumento de peso. Todavía no está aprobado por la FDA con este fin.

Diabetes mellitus y enfermedad macrovascular

Si bien numerosos estudios establecieron que la diabetes es un factor de riesgo mayor para ECV, no se cuenta con estudios a corto plazo que hayan demostrado que el control de la glucemia pueda reducir la incidencia de eventos macrovasculares (IAM, ACV y otras formas de ECV), en cambio sí se comunicó que el control estricto de la glucosa puede reducir la progresión de la enfermedad renal, la neuropatía y la retinopatía (complicaciones microvasculares). Recientemente se publicó una reducción significativa en la mortalidad total, IAM no fatal y ACV en pacientes con diabetes tipo 2 con ECV tratados con pioglitazona. Por otro lado, algunos estudios estimaron que el beneficio relativo del control de la presión arterial (PA) en pacientes diabéticos excede al del control glucémico respecto de los criterios de valoración cardíacos y renales.

Aspirina, antiplaquetarios y agentes antitrombóticos

Un metaanálisis reciente de cientos de estudios comunicó la utilidad de la aspirina en la prevención primaria. En total, entre los pacientes en prevención secundaria y en aquellos de alto riesgo en prevención primaria, la asignación a tratamiento antiplaquetario (en la mayoría de los estudios se utilizó aspirina) redujo el riesgo de cualquier evento CV mayor en un 23%, IAM no fatal en un 34%, ACV no fatal en un 25% y muerte por ECV en un 15% en comparación con los controles, sin efectos adversos aparentes sobre la mortalidad no CV. El beneficio absoluto del tratamiento antiplaquetario sobrepasó sustancialmente el riesgo absoluto de sangrado mayor.

El *Women's Health Study* no halló un beneficio significativo de la aspirina en la prevención primaria de la población incluida, que tenía bajo riesgo de IAM.

La utilización de aspirina en prevención primaria se debe considerar cuidadosamente y en el contexto de la edad del paciente, el riesgo CV global, el tipo de eventos por el cual el paciente puede estar en riesgo y el riesgo de sangrado.

Reducción del peso

La actual epidemia de sobrepeso y obesidad ha contribuido a la nivelación y reversión de cuatro décadas de una tendencia favorable en la reducción de la morbilidad y mortalidad por ECV. La obesidad brinda una oportunidad para la intervención, dado que la reducción de peso puede ser la mejor monoterapia en conseguir mejoría en múltiples factores de riesgo en forma simultánea.

Se demostró que la pérdida de peso tiene un efecto favorable en el riesgo de diabetes, en la PA, la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa y en la modificación favorable del perfil lipídico.

Estudios de intervenciones en múltiples factores de riesgo

Muchos estudios clínicos examinaron la intervención simultánea sobre múltiples factores de riesgo: el MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), el *WHO European Collaborative Trial*, el *Oslo Study* y el *Helsinki trial*. En el estudio de la WHO se observó una reducción de los factores de riesgo en el grupo intervención y una reducción absoluta no significativa en la muerte por CI (7.4%), CI fatal e IAM no fatal (3.9%) y en todas las causas de mortalidad (2.7%).

En el *Oslo Study*, luego de 5 años de intervención se observó una reducción significativa en el número de cigarrillos fumados y en el nivel de colesterol, y se observó una disminución significativa del 47% en la incidencia del primer evento coronario mayor, respecto del grupo control.

El estudio MRFIT informó que la intervención redujo en forma significativa el nivel de colesterol, la prevalencia de tabaquismo y los niveles de PA. Sin embargo, la diferencia en la mortalidad coronaria a los 7 años (7.1% más baja en el grupo intervención) y la mortalidad por todas las causas (2.1% más baja en el grupo intervención) no fueron estadísticamente significativas.

A pesar de la mejoría en los factores de riesgo en todos esos estudios, se observó un incremento en la incidencia de algunos eventos CV o en la mortalidad total, que quizá se debió a los efectos adversos relacionados con las drogas o con los cambios dietéticos.

En los últimos años, estudios clínicos aleatorizados de agentes farmacológicos para el tratamiento simultáneo de varios factores de riesgo demostraron eficacia entre los individuos con múltiples factores de riesgo para ECV. Entre esos estudios están el ASCOT y el ALLHAT.

Se necesitan mayores investigaciones para examinar la seguridad y eficacia de agentes farmacéuticos múltiples dirigidos a diversos factores de riesgo en un mismo individuo. Una idea que ha acumulado un interés creciente es la «polipíldora», que contiene bajas dosis de múltiples agentes dirigidos a controlar los niveles de PA, lípidos, homocisteína y plaquetas. Con respecto a este tema, hay autores que defienden la idea con el objetivo de que reduciría la incidencia de eventos, mientras otros no la comparten debido a que reemplazaría la instrumentación de un estilo de vida saludable.

Conclusión

Las personas con bajo riesgo durante la edad adulta joven y mediana experimentan mejor evolución a edades avanzadas que sus pares de alto riesgo, si bien la prevalencia del estado de bajo riesgo es una condición rara entre los adultos, con una prevalencia del 3% al 20%.

La información demuestra en forma certera que los niveles adversos de uno o más de los factores de riesgo mayores preceden a la CI clínica en más del 90% de los casos. Por lo tanto, una política de salud pública fragmentada concentrada en los efectos de factores de riesgo individuales o un desmedido interés por los nuevos factores de riesgo o aquellos aún no descubiertos puede oscurecer el punto fundamental: las políticas nacionales se deben concentrar en la prevención y el control de todos los factores de riesgo mayores simultáneamente, y en el abordaje del estilo de vida desde la concepción, infancia, niñez y de la juventud hacia delante para reducir el riesgo de ECV. Si bien existen tratamientos efectivos para la prevención secundaria, las estrategias dirigidas al incremento progresivo en la proporción de individuos de bajo riesgo ofrece el potencial de reducir la necesidad de prevención secundaria en primer lugar.

9 - Efecto del Tratamiento de Muy Alta Intensidad con Estatinas sobre la Regresión de la Aterosclerosis Coronaria

Nissen S, Nicholls S, Sipahi I y colaboradores

Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EE.UU.

[Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis]

JAMA 295(13):1556-1565, Abr 2006

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con 40 mg/día de rosuvastatina provocó una regresión significativa en la carga de ateroma.

A la fecha no existe acuerdo unánime en relación con el objetivo final en el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) a alcanzar en pacientes con enfermedad coronaria. Recientemente, varios estudios informaron que un tratamiento más intenso con estatinas produce una reducción mayor de la evolución adversa cardiovascular. En consecuencia, actualmente las guías recomiendan alcanzar objetivos más agresivos en los niveles de LDLc (menos de 70 mg/dl [1.8 mmol/l]) para la prevención secundaria en algunos pacientes con alto riesgo. Recientemente, el ultrasonido intravascular (USIV) emergió como el procedimiento predominante para evaluar la progresión de la aterosclerosis coronaria.

La hipótesis de los autores fue que el tratamiento intensivo con estatinas, con el objetivo de alcanzar niveles muy bajos de LDL, particularmente si se consiguen junto con una elevación sustancial del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), podría inducir regresión en la aterosclerosis coronaria. En consecuencia, el estudio ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) se diseñó para examinar los efectos de este tratamiento sobre la progresión de la enfermedad coronaria evaluada mediante USIV. La rosuvastatina es la estatina introducida más recientemente y produce una mayor reducción de los niveles de LDLc y un mayor incremento en los niveles de HDLc que los agentes disponibles anteriormente.

Material y métodos

Los pacientes elegibles fueron aquellos mayores de 18 años que por alguna indicación clínica requerían la realización de una coronariografía. Los criterios de inclusión fueron tener al menos una obstrucción mayor del 20% de estrechamiento luminal en algún vaso coronario. La arteria objetivo para el examen con USIV no debía ser pasible de angioplastia ni producir una obstrucción mayor del 50%. Ningún paciente había recibido estatinas durante más de 3 meses en los últimos 12 meses. Se excluyeron los pacientes con un nivel de triglicéridos de 500 mg/dl o más o con diabetes mal controlada.

Se seleccionó el esquema de 40 mg/día de rosuvastatina debido a informes previos compatibles con la mayor reducción de la LDL que cualquier estatina al momento del inicio del estudio, y debido a que produce un aumento significativo en los niveles de HDLc. Todos los pacientes recibieron la misma dosis porque se consideró éticamente inaceptable incluir un grupo placebo o con tratamiento menos intenso en esta población de alto riesgo. Luego de un período de tratamiento activo de 24 meses se repitió el USIV; si entre los 18 y los 24 meses algún paciente requirió coronariografía, el USIV de final del estudio se realizó en ese momento. Las imágenes se analizaron por operadores que no conocían la fecha de los estudios, es decir, no sabían cuál era el estudio basal ni cuál el del final de la investigación.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el volumen porcentual del ateroma (VPA). Se calculó el cambio en el VPA teniendo en cuenta los valores inicial y final.

El segundo criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio nominal (valor al final del tratamiento menos el valor basal) en el volumen total del ateroma (VTA) en los 10 mm del segmento arterial con el mayor volumen de la placa en el estudio basal (el segmento más enfermo). Un criterio secundario de valoración fue el cambio normalizado en el VTA.

Resultados

En total, 507 pacientes reunieron los criterios de inclusión, pero se obtuvo un USIV evaluable al ingreso y al final del estudio en 349 participantes.

Las características basales de los 158 pacientes en quienes no se completó el estudio fueron similares a las de los 349 que sí lo completaron.

El nivel medio de LDLc fue de 60.8 mg/dl, lo que representó una reducción con respecto a los valores basales del 53.2%. Aproximadamente el 75% de los pacientes alcanzaron un promedio de LDLc menor de 70 mg/dl durante el tratamiento. El nivel promedio de HDLc durante el estudio fue de 49 mg/dl, con un incremento del 14.7% desde el ingreso. La relación promedio de LDL/HDL se redujo de 3.2 a 1.3.

Los tres criterios de valoración de eficacia mostraron una regresión significativa. Para el criterio principal de VPA, la disminución promedio fue de -0.98% y la mediana de -0.79%. Para el segundo criterio de eficacia, el cambio en el volumen del ateroma, fue -6.1 mm³ y la mediana del cambio de -5.6 mm³.

Este cambio representó una reducción mediana de 9.1% en el volumen del ateroma en el vaso más enfermo.

Con respecto al criterio secundario, el VTA, se observó una reducción mediana del 6.8% en el volumen del ateroma. En relación con el VPA, el 63% de los pacientes tuvieron regresión y el 36.4% progresión. Para el segundo criterio principal, el cambio en el segmento más enfermo, el 78.1% de los pacientes tuvieron regresión y el 21.9% progresión.

El régimen de 40 mg/día de rosuvastatina fue bien tolerado. La incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue comparable a los informes de estudios recientes que utilizaron dosis máximas de estatinas. No se observaron casos de rabdomiólisis ni efectos adversos serios relacionados con el tratamiento.

Discusión

El objetivo de esta investigación fue producir una regresión de la enfermedad aterosclerótica definida explícitamente en el modelo del estudio. En consecuencia se seleccionaron parámetros preespecificados de eficacia y el estudio se diseñó para que tanto la progresión como la falta de progresión se consideraran un fracaso en alcanzar los criterios principales de valoración.

Sólo la regresión, definida como una reducción de la carga de ateroma medida con USIV con un intervalo de confianza que no incluya cero, produciría resultados satisfactorios. El presente estudio demostró regresión de acuerdo con los tres criterios de eficacia con un alto nivel de significación estadística.

La regresión se alcanzó mediante la reducción de los niveles de LDLc a un promedio de 60.8 mg/dl junto a un incremento significativo en los niveles de HDLc. Los niveles de LDLc alcanzados fueron los menores observados en un estudio de progresión de la aterosclerosis con estatinas, y el aumento en el HDLc excedió los efectos informados en investigaciones previas con estos fármacos.

En este trabajo, la elección de los dos criterios principales de valoración permitió probar los efectos de la droga sobre la regresión mediante la utilización de dos estándares diferentes de evidencia.

Los autores consideran importantes la magnitud y consistencia de la regresión observada en este estudio. La regresión ocurrió virtualmente en todos los subgrupos, incluidos hombres y mujeres, jóvenes y ancianos, y en la

mayoría de los subgrupos definidos por los niveles de lípidos.

En opinión de los autores, este estudio tiene repercusiones importantes para la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento óptimo de la enfermedad coronaria. Esta investigación sugiere que el tratamiento agresivo de los lípidos puede realmente revertir el proceso aterosclerótico, mediante el descenso del LDLc y el aumento en los niveles de HDLc.

Conclusiones

Para la prevención secundaria, el tratamiento muy intensivo con estatinas, mediante la utilización de 40 mg/día de rosuvastatina, en pacientes con enfermedad coronaria redujo el nivel de LDLc a 60 mg/dl y a la vez produjo un aumento del 14.7% en el nivel de HDLc.

El valor muy bajo de LDLc y el aumento del HDLc provocaron una regresión significativa en la carga de ateroma para todos los criterios primarios y secundarios de valoración de la eficacia. Este régimen intensivo fue bien tolerado. Estas observaciones sustentan las recomendaciones para administrar un tratamiento muy intenso con estatinas en pacientes con alto riesgo debido a enfermedad coronaria establecida.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06816001.htm