

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 SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

2 - Evaluación y Reducción del Riesgo Cardíaco de la Cirugía no Cardíaca

Goldman L, Auerbach A

Department of Medicine, University of California, San Francisco, EE.UU.

[Assessing and Reducing the Cardiac Risk of Noncardiac Surgery]

Circulation 113(10):1361-1376, Mar 2006

El cuidado adecuado de los pacientes ambulatorios con enfermedad cardiovascular debería ser la base para la atención perioperatoria.

La estimación exacta del riesgo de padecer eventos cardíacos posoperatorios luego de una cirugía no cardíaca determina la asignación de recursos clínicos, la utilización de tratamientos preventivos y las prioridades de las investigaciones futuras. Esta revisión analiza la evaluación del riesgo clínico, la estrategia para la utilización de las pruebas diagnósticas, la elección entre estrategias preventivas y el cuidado posoperatorio.

Evaluación clínica preoperatoria: estimación inicial del riesgo

Las pautas del *American College of Cardiology/American Heart Association* y la información del *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI), aunque diferentes, son útiles para documentar el riesgo. El RCRI ha sido analizado ampliamente y mostró una estimación exacta del riesgo, que puede ser utilizada para dirigir las etapas subsiguientes de la atención.

Para la pesquisa preoperatoria de los pacientes en riesgo, la capacidad de ejercicio es más útil cuando los individuos padecen síntomas cardiorrespiratorios inducidos por el esfuerzo. La capacidad de realizar ejercicio al menos hasta 4 mets reduce en algo el riesgo. La incapacidad de realizar esfuerzo, especialmente si las limitaciones no se deben a síntomas cardiorrespiratorios, tiene un escaso poder predictivo positivo y con frecuencia requiere una mayor evaluación.

Para la pesquisa de las valvulopatías, en quienes existe sospecha de estenosis aórtica se debe completar la evaluación con un ecocardiograma. La estenosis aórtica es un fuerte predictor de complicaciones perioperatorias, con un riesgo relativo independiente de 5.2 para gradientes de 25 a 50 mm Hg y de 6.8 para gradientes mayores de 50 mm Hg. En los pacientes con lesiones de las válvulas nativas, excepto la estenosis aórtica, y en aquellos con prótesis valvular mitral, el mejor indicador de riesgo es el grado de insuficiencia cardíaca (IC).

Se recomienda el control preoperatorio óptimo de la IC, se debe evitar el exceso de diuresis que puede exacerbar la hipotensión intraoperatoria. Los betabloqueantes no son adecuados para un tratamiento agudo debido a que se deben indicar y titular en el paciente ambulatorio.

Las arritmias reflejan la gravedad de la cardiopatía isquémica o de la IC subyacentes, por lo que la evaluación preoperatoria se debería centralizar en esas posibilidades, salvo que la arritmia requiera un tratamiento independiente.

Con respecto a la hipertensión arterial, los pacientes deberían continuar con la medicación hasta la mañana de la cirugía y recomenzarla tan pronto como resulte posible. En cuanto a los individuos con enfermedad cardiovascular, la información que sustenta la suspensión de la cirugía en caso de que la presión diastólica exceda los 110 mm Hg es escasa.

En los pacientes con hipertensión pulmonar y cardiopatías congénitas no queda claro qué intervención, a excepción de la profilaxis antibiótica, puede reducir el riesgo quirúrgico.

En la miocardiopatía hipertrófica la conducta es similar a la aplicable a los pacientes no quirúrgicos: evitar la hipovolemia, los vasodilatadores y poner énfasis en la repleción de volumen y en los agentes alfa adrenérgicos.

Ajuste del riesgo estimado inicialmente: pruebas de estratificación

Los pacientes con mayor riesgo luego de la evaluación inicial son enviados para la realización de pruebas no invasivas, sobre las cuales se puede concluir que: 1) las pruebas de esfuerzo y con estrés farmacológico tienen un excelente valor predictivo negativo (entre 90% y 100%), pero un escaso valor predictivo positivo (entre 6% y 67%); 2) comparado con el ejercicio, el estrés farmacológico tiene un poder de discriminación superior y puede utilizarse en pacientes con limitaciones funcionales, y 3) el ecocardiograma con dobutamina puede ser preferible debido a su mayor especificidad, a que evalúa la función ventricular y valvular y las presiones pulmonares.

No se ha probado si la utilización criteriosa de las pruebas no invasivas mejora la evolución. En definitiva, la elección del método se debería basar en los requerimientos de evaluación de la función ventricular o valvular, y siempre hay que considerar qué prueba es la más confiable y se encuentra disponible en el medio donde trabaja cada profesional.

Con respecto a la ecocardiografía preoperatoria, debería realizarse en los pacientes en quienes se halla indicada la prueba incluso en ausencia de una cirugía planeada y en aquellos con signos o síntomas que sugieran estenosis aórtica.

Estrategias para reducir el riesgo

Prácticas bajo la responsabilidad del anestesiólogo y el cirujano

Es importante el mantenimiento de la normotermia. El enfriamiento produce la activación del sistema nervioso simpático y conduce a isquemia perioperatoria y a un mayor riesgo de infarto y muerte. No obstante, en ciertas cirugías la temperatura se reduce intencionalmente, como en los procedimientos neuroquirúrgicos.

Con respecto al tipo de anestesia, los estudios con procedimiento neuroaxial *versus* general sugieren que el primero puede tener un menor riesgo de complicaciones cardíacas posoperatorias, si bien esto aún es tema de debate. La anestesia neuroaxial ayuda al control del dolor y puede reducir las complicaciones pulmonares y trombóticas, lo que hace interesante este procedimiento. La decisión acerca de la técnica anestésica la debe tomar el anestesiólogo con base en la experiencia local y las preferencias del paciente.

Las técnicas laparoscópicas y endoscópicas, menos invasivas, acarrear un menor riesgo cardíaco en comparación con los procedimientos abiertos, debido a que no producen trastornos hemodinámicos graves.

Prácticas supervisadas al menos parcialmente por el cardiólogo

En general, los datos indican que los catéteres en la arteria pulmonar producen tanto daño como beneficio. No existe información referida a qué grupo de pacientes se beneficiaría con el procedimiento.



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

Con respecto a la modulación adrenérgica, los recientes resultados negativos con betabloqueantes sugieren que la magnitud del beneficio en investigaciones pequeñas no se debe generalizar al resto de la población, por lo tanto el tratamiento se debería dirigir a los pacientes con riesgo moderado a alto (RCRI igual o mayor de 2 puntos). En los sujetos con IC la decisión debe ser personalizada y la medicación se debería iniciar mientras el paciente se encuentre estable.

En todos los pacientes elegibles a los que se les va a realizar cirugía no cardíaca mayor, el objetivo es alcanzar una frecuencia cardíaca entre 60 y 65 latidos por minuto antes del comienzo de la anestesia. No existe información respecto de la cirugía menor o que requiere un período corto de internación.

Una recomendación general señala continuar con el tratamiento antiisquémico, si bien no habría que agregar bloqueantes cálcicos o nitratos profilácticos excepto cuando se utilizan en conjunto con betabloqueantes. Las dosis bajas de aspirina se pueden continuar en forma segura en algunos casos, si bien es difícil realizar recomendaciones basadas en la evidencia respecto de la utilización perioperatoria de antiagregantes plaquetarios. La información actual no sustenta la idea de comenzar la administración de estatinas en el período preoperatorio en pacientes sin indicación de su uso a largo plazo.

A los sujetos con alto riesgo clínico y a aquellos con estudios no invasivos de estrés de alto riesgo se les debe realizar un cateterismo diagnóstico. La revascularización sería apropiada si se demuestra lesión del tronco o de tres vasos con depresión de la fracción de eyección.

Transcurridas 2 semanas de una angioplastia, a los pacientes se les puede realizar una cirugía no cardíaca, mientras que si se colocó un *stent* serían preferibles 6 a 8 semanas de tratamiento antiagregante antes del procedimiento no cardíaco. Si se colocó un *stent* liberador de droga el sujeto se encuentra en riesgo aumentado de trombosis por un período mayor, por esta razón se prefiere la angioplastia con balón en pacientes que necesitan cirugía no cardíaca dentro de las 6 semanas, con la opción de colocar un *stent* luego de la recuperación de la cirugía.

La profilaxis de tromboembolismo venoso debe seguir las normas establecidas. Para los sujetos con riesgo de embolismo sistémico, la recomendación general es suspender la anticoagulación en aquellos de bajo riesgo, iniciarla en aquellos con riesgo moderado (y con bajo riesgo de sangrado perioperatorio) durante la internación y comenzar la anticoagulación tan rápido como sea posible luego de la cirugía en pacientes de alto riesgo.

La valvuloplastia se debe considerar en los individuos con estenosis aórtica significativa cuando la cirugía no cardíaca es urgente. En otras situaciones hay que evaluar el riesgo de esta última, su impacto en la supervivencia y en la calidad de vida.

La información existente sugiere que los pacientes anémicos con cardiopatías importantes deben ser transfundidos con el objetivo de alcanzar un hematocrito preoperatorio igual o mayor de 30.

Monitoreo posoperatorio y tratamiento de los eventos

Se debería realizar una medición de troponina y un electrocardiograma (ECG) en todos los pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y en aquellos de alto riesgo (diabetes, insuficiencia renal o enfermedad vascular cerebral).

En el caso de síndrome coronario agudo, el riesgo de sangrado por la anticoagulación intensiva debe ser balanceado contra el de tratamiento subóptimo para la isquemia o el infarto. Al igual que en los pacientes sin cirugía extracardíaca, se prefiere la angioplastia primaria para el tratamiento del infarto con elevación del segmento ST.

El tratamiento del edema de pulmón en general es similar al de los pacientes no quirúrgicos. El ECG y la medición de la troponina son útiles para el diagnóstico de isquemia, la cual con frecuencia es asintomática en el posoperatorio. Se debe prestar atención a la oxigenación y al nivel del hematocrito.

El tratamiento antiarrítmico en el posoperatorio no es diferente al de los pacientes no quirúrgicos, pero raramente será efectivo

menos que se identifiquen y se corrijan los factores desencadenantes, usualmente no cardíacos. Los betabloqueantes y los bloqueantes cálcicos pueden reducir las taquiarritmias posoperatorias, si bien se prefieren los primeros.

El tratamiento de la hipertensión luego de la operación debe incluir diuresis y analgesia. Los fármacos de elección son el nitroprusiato, la nitroglicerina, el labetalol y la nicardipina.

Se debe mantener una vigilancia estrecha de la diabetes. Los pacientes con enfermedad cardiovascular se benefician del mantenimiento de un nivel de hemoglobina mayor de 7 mg/dl; además, la restauración de los fluidos generalmente es más importante que la transfusión de glóbulos rojos, excepto en caso de isquemia.

Conclusiones

En algunas situaciones, la información obtenida directamente de los estudios perioperatorios se puede utilizar para la toma de decisiones. Por otro lado, los autores avalan el concepto de que el cuidado basado en la evidencia de la enfermedad cardiovascular en el paciente ambulatorio debería ser el fundamento para las recomendaciones acerca de la atención perioperatoria.



+ Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06809000.htm

3 - Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio en los Países en Vías de Desarrollo

Abdallah M, Arnaout S, Karowni W, Dakik H

American University of Beirut, Beirut, Líbano

[The Management of Acute Myocardial Infarction in Developing Countries]

International Journal of Cardiology 111(2):189-194, Ago 2006

La enfermedad cardiovascular es muy prevalente en los países en desarrollo. Aunque los factores tradicionales de riesgo contribuyen a su aparición al igual que en el mundo desarrollado, no hay información certera que provenga de estudios multicéntricos.

La enfermedad cardiovascular es muy frecuente en los países en vías de desarrollo; los factores de riesgo cardiovascular son particularmente comunes en algunos de ellos, por ejemplo, se observa hipercolesterolemia en el 46% de los hombres de Colombia y tabaquismo en el 63% de los varones de China. El infarto agudo de miocardio (IAM) es aún hoy una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los factores de riesgo, el tratamiento y la evolución se estudiaron ampliamente en países desarrollados pero se tiene poca información al respecto en naciones en vías de desarrollo. Es posible que por el menor acceso a nuevas terapias para el IAM, la evolución de los enfermos en estos países sea menos favorable. En esta revisión, los autores analizan la prevalencia de los factores convencionales de riesgo asociados con enfermedad coronaria (EC) y el abordaje de estos pacientes en países en vías de desarrollo. Se incluyen en esta categoría las naciones catalogadas por el Banco Mundial como de recursos bajos e intermedios.

Factores de riesgo

Recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el «Atlas de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular» que incluye información sobre factores de riesgo obtenida por las Naciones Unidas. Se estimó que el tabaquismo contribuye en un 12%, la hipertensión en un 9%, la obesidad en un 7%, la diabetes y la dislipidemia en otro 7% en la aparición global de enfermedad cardiovascular (ECV), y en total representan un 75% del riesgo. En otras palabras, puede

considerarse que el 75% de los sujetos con patología cardíaca presentan al menos uno de dichos factores. Sin embargo, los estudios recientes sugirieron que la asociación entre factores de riesgo e IAM varía de una población a otra. Por ejemplo, un estudio longitudinal en más de 12 000 hombres de 7 países reveló que el riesgo absoluto conferido por la hipertensión varía sustancialmente entre las poblaciones evaluadas. En otra amplia investigación internacional de casos y controles (INTERHEART) se comprobó que el riesgo atribuible poblacional para diabetes oscilaba entre un 7.2% en Australia y un 21% en el sudeste de Asia. Nuevamente, el estudio demuestra la gran variabilidad en la prevalencia e influencia de los factores de riesgo sobre la aparición de EC en las diferentes poblaciones.

Diabetes

Según las estimaciones más recientes de la OMS, la frecuencia de diabetes en los países en vías de desarrollo y en las naciones desarrolladas es alrededor de 4% y 6%, respectivamente. Según el INTERHEART, el 18% de los individuos con IAM tiene antecedente de diabetes en comparación con el 8% de los controles; asimismo, el *odds ratio* (OR) de aparición de IAM en pacientes con diabetes es de 2.4 después del ajuste según los restantes factores de riesgo. En China se registran 50% de todos los casos de diabetes del mundo a pesar de que a principios de la década de 1990 esta cifra era sólo del 1%. Pese a ello, la prevalencia de diabetes entre los pobladores de China con IAM es semejante a la de los pacientes con IAM de países occidentales. En la India, la prevalencia de diabetes varía de un 8% en áreas urbanas a un 0.4% en áreas rurales.

Hipertensión

En 2000 se estimó que el 26.4% de la población total adulta (972 millones de personas) tenía hipertensión; los dos tercios de los pacientes pertenecían a países en vías de desarrollo. No obstante, varios estudios demostraron que la hipertensión no contribuye igualmente a la aparición y mortalidad por IAM en todos los países. Por ejemplo, el *Seven Countries Study Research Group* realizó un seguimiento a casi 12 000 hombres con hipertensión a lo largo de 25 años. La mortalidad por EC fue de 70 por 10 000 personas/año en los Estados Unidos y el norte de Europa en comparación con sólo 20 por 10 000 personas/año en Japón y el sur de Europa. Por su parte, el INTERHEART que abarcó a más de 30 000 pacientes de 52 naciones confirmó la diferente contribución de los distintos factores de riesgo en la aparición de IAM.

Hiperlipidemia

Numerosos grupos consideran que el incremento en la frecuencia de EC obedece a la urbanización de la dieta en los países en vías de desarrollo. El estudio INCLIN mostró que en muchas de estas naciones es muy frecuente la hipercolesterolemia. Sin embargo, los resultados recientes del *Sino Monica* (un trabajo de 7 años que analiza las tendencias y los determinantes de enfermedad cardiovascular en poblaciones geográficamente definidas de distintas partes de China) revelaron que el nivel de colesterol en dicho país es relativamente bajo en comparación con el de los países occidentales. Es posible entonces que las modificaciones en este parámetro tengan una mayor influencia sobre la mortalidad que los niveles absolutos. Más aun, la información en conjunto sugiere que la prevalencia de hipercolesterolemia es bastante variable entre pacientes con IAM de diferentes regiones; por ejemplo, es muy baja en la India (17%) y es extremadamente alta en Etiopía (69%). Asimismo, un trabajo reciente mostró que la hipercolesterolemia no representa un factor significativo de riesgo de IAM en la India; en cambio, el INTERHEART reveló que la hipercolesterolemia (concentración alta de ApoB/ApoA) es una variable de riesgo de IAM en el sudeste de Asia.

Edad

Se produjo una modificación en la distribución por edad en los pacientes con IAM según el país; la edad de los sujetos con IAM en las naciones en vías de desarrollo es de 55 a 65 años mientras que en los países desarrollados es de 65 a 68 años. Por su parte,

el INTERHEART mostró que las mujeres tienen el primer IAM a una edad promedio 9 años mayor que los hombres.

Tabaquismo

Se producen aproximadamente 5 millones de muertes por año por enfermedades relacionadas con el tabaco; la mitad de ellas, en los países en vías de desarrollo. Si bien la frecuencia de tabaquismo se redujo entre los hombres de los países desarrollados no ocurrió lo mismo en las naciones en vías de desarrollo; en estas últimas se produjo el fenómeno inverso. En las mujeres, en cambio, la frecuencia aumentó en todo el mundo. Según los resultados del INTERHEART, el tabaquismo representa el principal factor de riesgo de IAM. Más del 40% de los pacientes con IAM había fumado alguna vez en su vida.

Obesidad

En los últimos años, la obesidad surgió como un factor principal de riesgo de EC. Se estima que la tercera parte de los habitantes de los países en vías de desarrollo tiene obesidad y se considera que el riesgo de IAM se eleva 3 veces, en relación con individuos con peso normal. Cada vez se reconoce más que la obesidad no es solamente un problema de los países desarrollados sino también de aquellos en vías de desarrollo. Por ejemplo, un trabajo reciente en 36 de estos últimos países puso de manifiesto que la obesidad era mucho más común que la desnutrición en mujeres de 20 a 49 años. Asimismo, si bien se solía pensar que la obesidad era un problema limitado a las clases socioeconómicas elevadas, los estudios más recientes revelan que no hay clase social en la que no se observe este problema. Sin embargo, la asociación entre obesidad y otros factores de riesgo no se estudió con precisión en el mundo en vías de desarrollo.

Terapia médica en el IAM

En los últimos 10 años, el tratamiento médico del IAM progresó considerablemente. A diferencia de los países desarrollados en los que existen amplios registros nacionales que documentan el uso de diversas drogas y de distintos procedimientos de revascularización, en los países en vías de desarrollo se dispone de muy poca información al respecto. En éstos, la mayor parte de los datos proviene de pequeños estudios realizados en instituciones únicas.

Un estudio realizado en la India reveló que se utilizaba trombólisis, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en el 63%, 47% y 38% de los pacientes con IAM, respectivamente. Sin embargo, cuando la conducta se analizó en relación con las recomendaciones del *American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*, se constató un uso apropiado de estas alternativas de terapia en el 83%, 78% y 99% de los casos. Por su parte, la decisión de emplear IECA fue adecuada en la mayoría de los enfermos y la aspirina se utilizó correctamente en el 96% de los pacientes.

Otro estudio realizado en Brasil demostró que se indicaba aspirina en el 71% de los casos, nitratos en el 61%, diuréticos en el 51%, IECA en el 46%, terapia trombolítica en el 39% de los pacientes y betabloqueantes en el 35%. Los autores del trabajo concluyeron que algunas medicaciones que sin duda se asocian con efectos beneficiosos en pacientes con IAM se utilizan con menos frecuencia que la esperada. Otra investigación que abarcó hospitales del sistema nacional de salud brasileño (SUS) en el distrito municipal de Río de Janeiro mostró una variación considerable en el uso de terapia trombolítica, betabloqueantes, IECA, antagonistas de los canales de calcio y heparina entre los distintos centros. Además se comprobó una menor utilización de la terapia trombolítica, de la aspirina, de los betabloqueantes y de los nitratos por vía intravenosa.

En un trabajo realizado en el Líbano se observó que el 51% de los pacientes con IAM recibía terapia trombolítica y que en el momento del alta, 80% tenían indicación de tratamiento con aspirina, 35% con betabloqueantes, 34% con IECA y 30% con estatinas, con lo cual se comprobó un menor uso de betabloqueantes y de estatinas en relación con lo esperable.

Las estatinas representan una terapia estándar en pacientes con IAM porque numerosos estudios han mostrado sus propiedades beneficiosas, independientemente del efecto sobre los lípidos. Sin embargo, la mayoría de los trabajos realizados en los países en vías de desarrollo no informan que se indiquen estatinas en pacientes con IAM, tal como se recomienda (un estudio reveló que sólo el 30% de los enfermos recibe estas drogas).

En muchos países en vías de desarrollo no es posible efectuar procedimientos de revascularización coronaria y, por este motivo, la terapia trombolítica sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con IAM con elevación del segmento ST (con una frecuencia más alta que la que se refiere en países desarrollados). Aun así, se utiliza menos trombólisis de lo que está indicado; por ejemplo, el registro nacional de México mostró que sólo el 50% de los pacientes con IAM con elevación del segmento ST recibe terapia trombolítica. Asimismo, un trabajo en Pakistán reveló que el 30% de los enfermos con indicación de tratamiento con estreptoquinasa no recibe la droga. Varios trabajos mostraron una demora en la utilización de la terapia trombolítica, por diversos motivos, muchos de ellos relacionados con las características del centro del atención.

En general, en los países en vías de desarrollo numerosos fármacos de comprobada eficacia parecen ser utilizados menos de lo indicado, entre ellos, aspirina, heparinas, betabloqueantes, IECA y estatinas. Los costos asociados con algunos de ellos obviamente influyen en esta situación.

Intervenciones y evolución

En un estudio realizado en un hospital universitario de derivación del Líbano, el 72% de los pacientes con IAM fue sometido a cateterismo cardíaco, el 23% a intervención coronaria percutánea y el 13% a cirugía de derivación. Sólo el 0.5% realizaba una prueba de estrés luego del IAM. Un estudio en Pakistán reveló que el 28% era sometido a cateterismo cardíaco mientras que el 16% llevaba a cabo una prueba de esfuerzo.

En los países desarrollados, la mortalidad por EC descendió considerablemente en los últimos años. En ciertos países en vías de desarrollo, por ejemplo en Arabia Saudita, los índices de mortalidad son bajos (4%), similares a los de países industrializados. La mortalidad intrahospitalaria es muy variable, hasta de un 18% en la India en comparación con un 8% a 9% en los países desarrollados. Lo mismo ocurre en términos de los factores predictivos de mortalidad. Así, en la India, el tabaquismo y la diabetes parecen ser los factores pronósticos más importantes; en Brasil, la clase Killip > 1 sería el factor predictivo más importante de mortalidad en asociación con la edad avanzada, el antecedente de accidente cerebrovascular y el IAM previo.

Conclusión

La información sobre el tratamiento y la evolución de los pacientes con IAM en los países en vías de desarrollo es escasa y proviene, en su mayor parte, de trabajos pequeños realizados en una única institución, un fenómeno que se asocia con sesgo importante y, por lo tanto, con una interpretación dificultosa de los resultados. Aun así, los datos en conjunto parecen indicar una elevada prevalencia de factores convencionales de riesgo en los pacientes que sufren IAM en estas naciones; sin embargo, éstos contribuyen en forma variable en la morbilidad y mortalidad por EC en las diferentes regiones, tal vez en relación con factores genéticos y ambientales. La interacción entre los factores clásicos de riesgo y estos otros elementos determina la evolución particular. Por este motivo también es importante que cada región estudie su propio perfil de riesgo de IAM y que en base a este último establezca estrategias de prevención. En este contexto es necesario crear con urgencia registros nacionales para recoger la información en forma ordenada, concluyen los autores.

4 - Estudio Aleatorizado sobre Agentes Antiarrítmicos Profilácticos (Amiodarona y Sotalol) en Pacientes con Fibrilación Auricular y Plan de Realizar Cardioversión con Corriente Continua

Vijayalakshmi K, Whittaker V, De Belder M y colaboradores

Department of Cardiology, The James Cook University Hospital; School of Health and Social Care, University of Tesside, Middlesbrough, Reino Unido

[A Randomized Trial of Prophylactic Antiarrhythmic Agents (Amiodarone and Sotalol) in Patients with Atrial Fibrillation for whom Direct Current Cardioversion is Planned]

American Heart Journal 151(4):863-6, Abr 2006

El uso de amiodarona o sotalol antes de la cardioversión eléctrica incrementa la probabilidad de revertir la fibrilación auricular; la amiodarona es más efectiva que el sotalol en el mantenimiento del ritmo sinusal y con pocos efectos adversos a los 6 meses.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente de las que requieren tratamiento. A menudo genera síntomas que complican el estado y la calidad de vida del paciente. Se asocia con disminución del rendimiento cardíaco debido a la pérdida de la contractilidad auricular efectiva, que puede conducir a la reducción de la tolerancia al ejercicio y, en algunos casos, a la insuficiencia cardíaca congestiva. También se relaciona con un aumento de la mortalidad por causa cardíaca. Aunque se discute sobre la conveniencia de aceptar la FA basada en el control de la frecuencia cardíaca y la profilaxis de los eventos tromboembólicos, en comparación con el riesgo que genera intentar restaurar y mantener el ritmo sinusal, muchos pacientes optan por esta última, ya que prevalece el deseo de mejorar su calidad de vida.

El ritmo sinusal (RS) puede recuperarse mediante el uso de cardioversión farmacológica o cardioversión con corriente continua (CCC). Lamentablemente, señalan los autores, al menos en la mitad de los pacientes tratados con éxito, la FA recidiva entre los 3 y los 6 meses posteriores al procedimiento. En el estudio *Canadian Trial of Atrial Fibrillation* la amiodarona resultó más eficaz que el sotalol o la propafenona en la prevención de la recurrencia de la FA; sin embargo, ninguno de los pacientes tenía FA crónica y plan de cardioversión. Otro estudio que comparó sotalol con quinidina mostró que el primero fue eficaz en el mantenimiento del RS luego de la CCC en un paciente con FA crónica y, además, controló la frecuencia ventricular en pacientes con recurrencia de la FA.

Ningún estudio previo evaluó cuál es el fármaco más eficaz para el mantenimiento del RS, cuál podría producir cardioversión química (farmacológica) previa a la cardioversión eléctrica y con cuál de ellos se incrementa el índice de esta última. Por lo tanto, los autores diseñaron un estudio prospectivo, aleatorizado, con el fin de establecer si los pacientes sometidos con éxito a cardioversión podían mantener el ritmo sinusal luego de 6 meses con el uso de algún antiarrítmico y, en caso de lograrlo, cuál es el agente más eficaz para ello. Además, se propusieron investigar la capacidad de estos fármacos para obtener la cardioversión química en las 6 semanas anteriores a la CCC y cómo esto influye en la eficacia de la cardioversión eléctrica.

Métodos

El estudio se llevó a cabo en una unidad cardiorotáca regional. Se incluyeron pacientes con FA de hasta un año de evolución y en plan de realizar una CCC. Se excluyó a los menores de 18 años; a los que tenían evidencia de enfermedad reumática de la válvula mitral, válvula mitral protésica, FA luego

de una cirugía cardíaca realizada en los últimos 30 días, contraindicación de betabloqueantes (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma), disfunción ventricular grave (clase 3 o más de la *New York Heart Association* o fracción de eyección < 30%), síndrome de Wolff-Parkinson-White asociado, FA en el contexto de tirotoxicosis o embarazo, y a quienes participaron previamente en el estudio o no dieron su consentimiento informado.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir amiodarona (n = 27), sotalol (n = 36) o ningún tratamiento adicional (n = 31). Todos los enfermos fueron anticoagulados con warfarina 6 semanas antes de la CCC, con una RIN de 1.8-2.5. Se completaron las historias clínicas con datos sobre antecedentes de angina, revascularización coronaria, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, consumo de alcohol, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad vascular periférica y factores sugestivos de disfunción tiroidea.

Al comienzo del estudio se realizó electrocardiograma, ecocardiograma, análisis de sangre completo, medición de urea y otros electrolitos, pruebas de función tiroidea y se controló la RIN.

Se administró amiodarona en dosis de 200 mg/día, luego de una dosis de carga de 200 mg, tres veces por día durante una semana y dos veces por día en la siguiente semana (según la recomendación del *British National Formulary*). El sotalol se administró en dosis de 160 mg, dos veces por día, o reducida a 80 mg, dos veces por día, en caso de intolerancia.

Se dejó de administrar el fármaco evaluado a los pacientes con intolerancia o a quienes estaban tratados simultáneamente con digoxina y presentaron bradicardia. Se pidió a todos los participantes que informasen sobre cualquier síntoma desfavorable relacionado con el uso de la medicación. Además, se les explicó acerca de los posibles efectos adversos de los antiarrítmicos y se revisó el ECG y la historia clínica en la preadmisión y en la mañana anterior a la cardioversión.

Para lograr un mejor control de la frecuencia cardíaca en los pacientes que recibieron amiodarona, se les agregó media dosis de digoxina o una dosis baja de betabloqueante. A quienes se les asignó sotalol, en caso de ser necesario, también se les administró digoxina. A los participantes asignados a no recibir tratamiento antiarrítmico se les administró digoxina o un betabloqueante beta 1 selectivo, o ambos.

A las 6 semanas de la aleatorización, los pacientes fueron enviados a la unidad cardiológica, donde fueron sometidos a CCC monofásica, mediante el uso de desfibriladores manuales y luego derivados a una clínica. Los que aún tenían FA continuaron el protocolo de cardioversión: primero el uso de paletas en posición ápico-esternal, con un primer choque de 100 J seguido de 200 J; si la FA no había revertido, recibían uno o dos choques adicionales con 360 J; en caso de no haber alcanzado el RS, un choque de 360 J, con las paletas en posición anteroposterior y, si continuaba la FA, un choque de 360 J con nuevas paletas luego de la administración de 600 mg de atropina intravenosa. El proceso se suspendió en quienes no se obtuvieron resultados exitosos luego de esta última etapa. Se consideró exitosa la cardioversión en la que el paciente mantuvo el RS luego de ser dado de alta.

Se controló a los pacientes a las 6 semanas y a los 6 meses posteriores a la CCC. Los enfermos en los que a las 6 semanas la FA recidivó debieron abandonar el estudio. Los participantes que mantuvieron el ritmo sinusal a las 6 semanas dejaron de recibir warfarina y digoxina (y se consideró el uso de aspirina) y fueron citados a los 6 meses. El médico correspondiente debía decidir si continuaba o no con el cuidado de los pacientes que hasta este momento seguían con RS.

Los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. Para todas las pruebas, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo, por lo que se aplicó la corrección de Bonferroni (CB), que multiplica los valores de p por un factor de 3, a todos los resultados de las comparaciones múltiples cuyo valor de p era menor de 0.05; de esta forma se controló el índice de error tipo I.

Resultados

Participaron 94 pacientes: 31 en el grupo sin antiarrítmicos (Nt), 27 con amiodarona (Am) y 36 con sotalol (So). Hubo una diferencia significativa entre la cantidad de varones en el grupo sin antiarrítmicos y en el grupo con sotalol (Nt: 17, 54%; So: 30, 83%; Am: 20, 74%; Am vs. Nt, $p = 0.1$; Am vs. So, $p = 0.4$; So vs. Nt, $p = 0.01$, 0.03 con CB). No se observaron diferencias entre el tiempo de evolución de la FA entre los tres grupos ($p = 0.1$). Ninguno de los pacientes presentaba daño renal significativo.

En el grupo Am un paciente debió abandonar la medicación por intolerancia al fármaco antes de la CCC. En el grupo So, 23 pacientes recibieron durante los 6 meses 160 mg, dos veces por día, pero en 7 se debió reducir la dosis a 80 mg, dos veces por día. Dos pacientes de este grupo interrumpieron el tratamiento antes de la CCC y otros 4 abandonaron a causa de efectos adversos.

En el grupo sin antiarrítmicos, un paciente murió antes de la CCC a causa de un cáncer de pulmón no diagnosticado y otro murió por una alveolitis fibrosante antes de comenzar el seguimiento de 6 semanas. Un anestesiista suspendió la cardioversión eléctrica a un paciente del grupo So por su obesidad, y un paciente del grupo Nt rechazó someterse a la cardioversión.

Se observó una diferencia significativa en la cantidad de pacientes de los grupos Am y So que se encontraban con RS el día que debían someterse a la cardioversión en comparación con los pacientes del grupo sin antiarrítmicos (So: 7, 19%; Am: 7, 26%; Nt: 0; Nt vs. Am, $p = 0.002$; Nt vs. So, $p = 0.009$; Am vs. So, $p = 0.5$). Veintinueve pacientes del grupo Nt, 20 del grupo Am y 28 del grupo So se sometieron a cardioversión eléctrica. De estos sujetos, en el grupo Nt 23 (79%) recuperaron el RS; 15 (75%) del grupo Am y 26 (93%) del So. Al comparar los diferentes grupos no se observaron diferencias significativas con respecto a la eficacia de la cardioversión (Am vs. Nt, $p = 0.7$; Am vs. So, $p = 0.1$; So vs. Nt, $p = 0.1$). Todos los pacientes en los que la intervención resultó exitosa de inmediato se mantuvieron en RS hasta ser dados de alta.

A las 6 semanas, el 67% de los pacientes del grupo tratado con amiodarona, el 53% del grupo medicado con sotalol y el 42% de los que no recibían antiarrítmicos continuaban con ritmo sinusal. A los 6 meses, el porcentaje de pacientes del grupo Am que mantenían el RS era mayor que el de los otros grupos (Am: 63%, So: 39%, Nt: 16%; Am vs. Nt, $p = 0.0002$, 0.0006 con CB; Am vs. So, $p = 0.05$, 0.15 con CB; So vs. Nt, $p = 0.03$, 0.09 con CB). Los siete pacientes con cardioversión química por amiodarona siguieron con RS a los 6 meses, mientras que de los siete que habían alcanzado RS con el uso de sotalol, cinco se mantuvieron con ese ritmo.

A lo largo del estudio, dos pacientes murieron; ambos se encontraban en el grupo Nt y el fallecimiento se produjo por causas no cardíacas. En el grupo Am, a las 2 semanas, a un paciente se le debió cambiar el antiarrítmico por propafenona en dosis de 150 mg dos veces por día debido a la aparición de quemaduras de sol. No se observaron alteraciones de la función tiroidea en el grupo Am ni otros efectos adversos. En el grupo So, cuatro pacientes debieron suspender la medicación durante las 6 primeras semanas; las causas fueron inflamación de un tobillo; aparición de sibilancias, náuseas intensas y vómitos, y fatiga extrema. En consecuencia, la diferencia entre la intolerancia a un antiarrítmico u otro no fue significativa (So: 12%, Am: 4%; $p = 0.28$).

El estudio fue interrumpido, ya que un análisis provisorio con 75 pacientes alcanzó para establecer diferencias significativas entre los grupos. Otro análisis, con 90 individuos, se realizó posteriormente. Este último mostró los beneficios del uso de amiodarona en comparación con sotalol o terapia sin antiarrítmicos; a partir de esto, se dejó de incluir pacientes en el estudio (en ese momento ya habían sido incorporados cuatro participantes más).

Discusión

A partir de estos resultados, señalan los autores, se observó que el sotalol y la amiodarona incrementan las posibilidades de revertir a RS antes de realizar la CCC. En los pacientes que finalmente se sometieron a este procedimiento, el 75% del grupo tratado con amiodarona y el 93% del grupo tratado con sotalol tuvieron una respuesta exitosa a la intervención.

El criterio de inclusión en el *Canadian Trial of Atrial Fibrillation* fue diferente del de los autores, ya que en el primero los pacientes no debían tener FA persistente, se excluyó a aquellos cuya arritmia tenía más de 6 meses de evolución y se incluyó a quienes se les había planificado una terapia a largo plazo. El otro sólo incluyó pacientes en los que se planeaba realizar cardioversión eléctrica.

Los resultados de este trabajo concuerdan con los del estudio SAFE-T, que halló que la amiodarona y el sotalol son igualmente eficaces para revertir la FA y que la primera es mejor para mantener el RS. De todas formas, la población de aquel estudio era diferente, ya que participaron más varones, la media de edad era levemente superior y había un incremento en la proporción de pacientes con diabetes, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva. Por otro lado, en el SAFE-T un quinto de los pacientes tenían FA de más de un año de evolución; además, se utilizaron desfibriladores monofásicos y bifásicos; en el estudio realizado por los autores se excluyó a los sujetos con FA de más de un año de evolución y sólo se utilizaron dispositivos monofásicos. Esta última diferencia indica que los resultados alcanzados no dependen del tipo de dispositivo utilizado. Aunque se registra una diferencia entre las dosis de carga empleadas en cada estudio, no se observan diferencias significativas entre los porcentajes de cardioversión química logrados.

El SAFE-T informó que en el 87% de los pacientes que recibieron placebo, en el 48% de los tratados con amiodarona y en el 68% de los tratados con sotalol la FA recurrió dentro del primer año. En el estudio de los autores, la recurrencia se observó en el 84% de los pacientes sin antiarrítmicos, en el 37% de los que recibieron amiodarona y en el 61% de los tratados con sotalol. Es decir que, a pesar de las diferencias en la población de estudio y los protocolos utilizados, los resultados son similares.

Los resultados de ambos trabajos indican que la amiodarona es preferible al sotalol para el mantenimiento del ritmo sinusal en los pacientes que tuvieron una cardioversión eléctrica exitosa. Además, en el seguimiento a 6 meses, con el uso de amiodarona no se observaron alteraciones en la glándula tiroidea o el pulmón, y el porcentaje de efectos adversos fue aceptablemente bajo (4%) y similar al observado con sotalol. Sin embargo, la frecuencia de efectos adversos depende de la dosis, la duración del tratamiento y la gravedad de la enfermedad cardíaca subyacente, por lo tanto, es necesaria la realización de estudios a largo plazo que establezcan los riesgos y los beneficios de la terapia de mantenimiento del RS con amiodarona en bajas dosis luego de la CCC de la FA.

En este estudio se observaron efectos adversos en el 11% de los pacientes tratados con sotalol, pero ninguno mostró alteraciones cardiovasculares con riesgo de muerte. En el SAFE-T, 1 de los 261 pacientes que recibieron sotalol presentó *torsade de pointes*. Ningún paciente que recibió sotalol durante este estudio mostró deterioro de la función renal; si en algún caso la depuración de creatinina hubiera disminuido, la dosis de este fármaco se hubiese modificado.

Los autores utilizaron atropina para facilitar la cardioversión, porque un estudio demostró que el alto tono vagal, el cual predomina en los pacientes con un corazón de estructura normal, podría evitar la reversión a RS a través de técnicas de CCC.

Aunque fue un estudio aleatorizado, no se realizó a ciego. Por otro lado, no se diseñó para determinar los beneficios en el mantenimiento de la terapia a largo plazo con el uso de los fármacos. Los pacientes con FA de más de un año de evolución o mala función ventricular izquierda no fueron incluidos, por lo tanto el efecto de los fármacos estudiados en este tipo de pacientes aún se desconoce.

La dosis de carga de amiodarona utilizada fue la recomendada en el *British National Formulary*. Es posible que el porcentaje de cardioversión química se incrementara si las dosis utilizadas hubieran sido mayores.

Cuatro pacientes del grupo Am también estaban medicados con betabloqueantes (2 con 50 mg de atenolol, 1 con 100 mg de atenolol y el restante con 10 mg de bisoprolol). El paciente medicado con bisoprolol tuvo una recurrencia de la FA a las 6 semanas. Se requieren otros estudios que comparen amiodarona sola y con betabloqueantes para determinar la sinergia de sus efectos en el mantenimiento del RS.

El estudio fue interrumpido luego del análisis estadístico de 90 pacientes a los 6 meses. La corrección posterior utilizando el método de Bonferroni reduce la confiabilidad del resultado, que determina que la amiodarona es mejor que el sotalol en el mantenimiento del RS a los 6 meses. Como esta determinación era el objetivo principal del estudio, se podría considerar que el uso de la CB fue innecesario; sin embargo, dada la gran cantidad de análisis realizados se acepta que fue apropiado. Además, los resultados son coherentes con los observados en el estudio SAFE-T.


La administración de warfarina se interrumpió en los pacientes que alcanzaron 6 semanas con RS. Puesto que en una alta proporción de pacientes la FA recidivó a los 6 meses, un análisis retrospectivo permite suponer que el mantenimiento de la warfarina hubiera sido apropiado. Siguiendo esta idea, muchos de los médicos recomenzaron la terapia con este anticoagulante.

Conclusiones

El tratamiento con amiodarona o sotalol incrementó significativamente la probabilidad de revertir químicamente a RS antes de la CCC planeada. Luego de una cardioversión eléctrica exitosa, el mantenimiento del RS a los 6 meses resultó más eficaz si el paciente recibía amiodarona o sotalol que ningún antiarrítmico. Al comparar ambos antiarrítmicos, la amiodarona mostró mejores resultados. Si bien es cierto que la población en estudio tenía diferentes características, estos resultados fueron similares a los observados en el estudio SAFE-T.

Cuando está planeado realizar una CCC, los pacientes deberían recibir antes un antiarrítmico. Los autores estiman que la amiodarona en bajas dosis, en comparación con el sotalol, puede considerarse un fármaco de primera línea en el mantenimiento del RS luego de la cardioversión eléctrica. La anticoagulación debería mantenerse por lo menos durante 6 meses luego de ese procedimiento. Es necesaria la realización de otros estudios que determinen la eficacia y la toxicidad de la amiodarona en el mantenimiento del RS a largo plazo.

 Información adicional en www.sicسالud.com/dato/dat052/07302002.htm

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

5 - Consecuencias de la Interrupción del Tratamiento Farmacológico sobre la Mortalidad después del Infarto de Miocardio

Ho P, Spertus J, Rumsfeld J y colaboradores

Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, EE.UU.

[Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality after Myocardial Infarction]

Archives of Internal Medicine 166(17):1842-1847, Sep 2006

Los pacientes que sufren un infarto de miocardio e interrumpen el tratamiento farmacológico con aspirina, betabloqueantes y estatinas después del alta presentan riesgo sustancialmente mayor de mortalidad al año.

La mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) disminuyó en los últimos tiempos gracias a la introducción de nuevas modalidades terapéuticas. Además de los tratamientos de la etapa aguda, cada vez se indican con mayor frecuencia drogas que tienden a reducir el riesgo de complicaciones posteriores y de recurrencia. En este sentido, es frecuente que los pacientes sean medicados en el momento del alta con aspirina, betabloqueantes (BB) y estatinas. Sin embargo, el riesgo de muerte y de recidiva no ha descendido tal como se esperaba.

Uno de los factores que más influyen en la evolución adversa podría ser la interrupción de la terapia cardioprotectora después de abandonar el hospital. Por ejemplo, en un estudio se observó que sólo el 20% de los pacientes con enfermedad coronaria tomaba la combinación de los tres fármacos mencionados, y otro trabajo reveló que, 6 meses después del IAM, el 12% ya no cumplía con el esquema terapéutico indicado. La falta de adhesión a la terapia es sin duda uno de los motivos asociados con mayor mortalidad.

En este trabajo, sus autores determinaron el índice de administración de aspirina, BB y estatinas en el momento del alta, al mes y a los 6 y 12 meses después del IAM. Se tuvieron en cuenta las características del paciente (factores demográficos, clínicos y psicosociales) y del tratamiento que puedan explicar el abandono de la terapia. Luego se analizó la relación entre la interrupción y la mortalidad a los 12 meses del IAM.

Métodos

Entre enero de 2003 y junio de 2004 se incluyeron 2 498 pacientes con IAM en el contexto del *Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery*, en 19 centros de los EE.UU. Todos los participantes tenían 18 años o más y confirmación bioquímica o electrocardiográfica del infarto en el transcurso de las primeras 24 horas de internación. Se analizó la forma de presentación, los antecedentes médicos, las características del electrocardiograma y el tratamiento recibido. También se tomaron en cuenta los resultados de la angiografía y del electrocardiograma en el momento del alta, las recomendaciones de terapia ambulatoria y los planes de seguimiento. Los criterios principales de análisis fueron el índice de interrupción del tratamiento con aspirina, BB y estatinas al mes del alta y la mortalidad al año. Para conocer este último dato se realizaron entrevistas telefónicas y se consultó el *Social Security Death Master File*.

Se compararon los índices de medicación (aspirina, BB y estatinas) única o combinada en el momento del alta, al mes y a los 6 y 12 meses después de abandonar el hospital. Se consideraron factores demográficos, comorbilidades y factores socioeconómicos y psicosociales que pudieran influir en el seguimiento o en el abandono del tratamiento. En el modelo de variables múltiples se consideró la edad, el sexo, el origen étnico, el estado civil y el nivel de educación.

Resultados

El 90.9%, 86.6% y 80.4% de los 2 498 pacientes recibieron indicación de tratamiento con aspirina, BB y estatinas, respectivamente. Durante el seguimiento, el mayor índice de

abandono de la terapia se registró en los primeros 30 días posteriores al alta. El 70.2% de los participantes recibió las tres clases de drogas al momento de abandonar el hospital; 233 de los 1 754 no completaron la entrevista al mes. El 66.3% de quienes completaron la entrevista a los 30 días continuaba con los tres fármacos, el 12.1% había interrumpido todos los tratamientos, el 3.7% había abandonado la ingesta de dos fármacos y el 17.9% había dejado de tomar uno de los medicamentos indicados. Los pacientes que abandonaron el esquema completo tenían más edad, por lo general eran solteros y contaban con menor nivel de educación. Además, globalmente presentaban comorbilidades y con menor frecuencia habían sido sometidos a revascularización coronaria durante la internación.

En el análisis de variables múltiples, los pacientes con menor nivel de educación mostraron mayor riesgo de abandonar el tratamiento con las tres drogas al mes (*odds ratio* [OR]: 1.76). Las mujeres de mayor edad fueron las que tuvieron mayor OR de interrupción prematura de la medicación (1.77) en comparación con los hombres (1.23). En el modelo sin ajuste, los pacientes que interrumpieron al mes la terapia con los tres fármacos presentaron menor índice de supervivencia al año (88.5% respecto de 97.7% en aquellos que seguían con 1 o más fármacos, $p < 0.001$). En el análisis de variables múltiples, los sujetos que abandonaron todos los fármacos presentaron riesgo significativamente mayor de muerte en el transcurso del seguimiento (*hazard ratio* [HR]: 3.81).

En un análisis secundario se comparó la supervivencia entre los pacientes que continuaron con una, dos, tres drogas o ninguna al mes del alta. Los sujetos que abandonaron los tres fármacos tuvieron un índice de supervivencia sustancialmente inferior (88.5% en comparación con 96.4%, 97.8% y 97.8% de los que continuaron con 1, 2 y 3 drogas, respectivamente). Luego se efectuó un análisis por medicamentos separados. Entre los asignados a aspirina, los que abandonaron la terapia al mes presentaron menor índice de supervivencia al año (91% y 97%, respectivamente, $p < 0.001$). En el modelo de variables múltiples, la interrupción de la ingesta de aspirina (HR: 1.82) se mantuvo asociada con mayor mortalidad al año.

Entre los pacientes que recibieron la indicación de tratamiento con BB al alta, los que abandonaron la medicación al mes presentaron menor índice de supervivencia al año (91.6% y 97.2%, $p < 0.001$). De nuevo se observó que la interrupción del tratamiento con BB se asoció con mayor índice de mortalidad (HR: 1.96). Por último, la supervivencia también fue menor entre quienes abandonaron las estatinas respecto de los que continuaron con la medicación (91.2% y 97.8%, $p < 0.001$). La interrupción se asoció con mayor riesgo de mortalidad en el modelo de variables múltiples (HR: 2.86).

Comentario

Los resultados indican que más de uno de cada cinco pacientes interrumpen el tratamiento con aspirina, BB o estatinas y que uno de cada ocho abandona la ingesta de los tres fármacos en el transcurso del primer mes siguiente al IAM. En términos generales se constató que los pacientes que interrumpen la terapia tienden a ser de más edad y a tener menor nivel educativo. En el año que sigue al alta, estos sujetos muestran un riesgo sustancialmente mayor de muerte, incluso después del ajuste según numerosos factores de confusión, entre ellos, demográficos, antecedentes clínicos, psicosociales y variables asociadas con el tratamiento del IAM. El patrón fue semejante cuando se analizó cada una de las indicaciones terapéuticas por separado.

Los autores señalan que la interrupción de la terapia es un hecho habitual después de la internación; por ejemplo, el *Global Registry of Acute Coronary Events* reveló que el 8%, 12% y 13% de los participantes dejaban de tomar aspirina, BB y estatinas, respectivamente, a los 6 meses del IAM. Por su parte, en otro estudio, el 45% de los pacientes con seguro médico no seguía el tratamiento con BB a los 3 meses del alta. El patrón de continuidad fue semejante en el presente estudio, pero se observó que la interrupción se produce antes. El abandono prematuro de la terapia se asoció con riesgo significativamente

mayor de muerte al año posterior al infarto. Los resultados manifiestan la importancia que tiene el período de transición entre el hospital y la atención ambulatoria para «educar» a los pacientes respecto de los beneficios asociados con la continuidad del tratamiento.

Trabajos anteriores mostraron que el antecedente de hipertensión o de insuficiencia cardíaca y la atención brindada por especialistas, entre otros parámetros, se asocian con la persistencia de la terapia a los 6 meses del evento. En cambio, en el presente estudio, los factores de mayor influencia fueron demográficos o socioeconómicos y no clínicos. Aunque sin duda el tratamiento de los pacientes debe ser multidisciplinario, este estudio pone de manifiesto la importancia de prestar atención a los factores socioeconómicos.

La interrupción puede influir de manera directa o indirecta sobre la mortalidad. Diversos trabajos clínicos revelaron que la aspirina, los BB y las estatinas se asocian con beneficio notable en la evolución de los pacientes; no obstante, el efecto favorable que se registró en este estudio fue mayor al que se detectó en trabajos anteriores, un fenómeno que sugiere un efecto sinérgico asociado con la combinación de drogas. Por su parte, la decisión de seguir o no con el tratamiento puede estar asociada con aspectos relativos al comportamiento; de hecho, se registró peor evolución en los pacientes que no cumplen las indicaciones, independientemente de la terapia específica. La falta de adhesión también puede asociarse con el diagnóstico de depresión que, sin duda, se acompaña de peor pronóstico. Por otra parte, es más probable que los pacientes que respetan las pautas de terapia farmacológica también sean más proclives a adoptar otros cambios favorables de estilo de vida. Por lo tanto, la relación entre la interrupción del tratamiento y la evolución adversa está determinada por múltiples elementos.

Según los expertos, la mortalidad inmediata posterior al infarto se redujo considerablemente por los avances terapéuticos; sin embargo, el riesgo de recurrencia en el transcurso del primer año aún es elevado, tal vez porque el índice de abandono de la medicación cardioprotectora también es alto. Los resultados en conjunto destacan la necesidad de controlar en forma permanente cómo los pacientes que han sufrido un IAM siguen el tratamiento.

En conclusión, uno de cada ocho pacientes que reciben indicación de aspirina, BB y estatinas al ser dados de alta por IAM abandona esta terapia en el transcurso de los primeros 30 días posteriores al infarto. Esta conducta se asocia con evolución adversa y eleva significativamente el riesgo de mortalidad al año.



Información adicional en www.siiusalud.com/dato/dat052/07302004.htm

6 - Factores de Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Parikh N, Hwang S, Fox C y colaboradores

Framingham Heart Study, Framingham, EE.UU.

[*Cardiovascular Disease Risk Factors in Chronic Kidney Disease*]

Archives of Internal Medicine 166(17):1884-1891, Sep 2006

Los factores de riesgo cardiovascular son muy frecuentes en pacientes con enfermedad renal crónica. El diagnóstico de la enfermedad renal debe alertar a la búsqueda y corrección de aquellos que son modificables.

La enfermedad renal crónica (ERC) confiere mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y aumenta el riesgo de muerte por cualquier etiología. La ERC es frecuente y se estima que está presente en el 25% de los sujetos de 70 años o mayores. La mitad de las muertes en pacientes con ERC obedece a ECV. Aunque todavía no se conocen con certeza los mecanismos que intervienen en esta asociación, posiblemente tenga que ver con la presencia de factores de riesgo compartidos, como diabetes, hipertensión, obesidad, alteraciones lipídicas y el hábito de fumar. Por ejemplo, se encontró que el 60% a 95% de los pacientes con ERC tiene hipertensión y que el 30% a 60% presenta trastornos en el perfil de lípidos; además, el 40% tiene diabetes.

Habitualmente los sujetos con ERC no reciben el tratamiento cardioprotector adecuado: no suelen estar tratados con betabloqueantes, con aspirina o con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) a pesar de tener indicaciones precisas para estas terapias (insuficiencia cardíaca crónica, infarto de miocardio anterior o antecedente de cirugía coronaria de revascularización). Tampoco se sabe cuáles son los factores de riesgo en sujetos con ERC incipiente; muchos de estos pacientes ni siquiera reciben tratamiento para la enfermedad y no suelen tener manifestaciones de ECV. El objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ERC en una población no seleccionada. También se determinó el índice de tratamiento específicamente destinado a reducir el riesgo.

Métodos

El estudio Framingham fue una investigación prospectiva en la comunidad que se inició en 1948 con la inclusión de 5 209 hombres y mujeres. En 1971, 5 124 participantes (hijos y esposas de los hijos de los sujetos de la muestra original) fueron reclutados para el *Framingham Heart Study Offspring*. Estos últimos fueron evaluados cada 4 años. El presente estudio se basa en 3 258 participantes del segundo trabajo que realizaron la séptima evaluación entre 1998 y 2001.

La función renal se estimó a partir del índice de filtración glomerular (IFG) calculado con la fórmula del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). La definición de ERC se basó en criterios establecidos por el grupo de trabajo de la *National Kidney Foundation Disease Outcome Quality Initiative*, que define la enfermedad en presencia de un IFG inferior a los 60 ml/min/1.73 m².

Sin embargo, en esta oportunidad se utilizó un valor de corte de 59 ml/min/1.73 m² en mujeres y de menos de 64 ml/min/1.73 m² en hombres. Se determinó el nivel de creatinina en suero según edad y sexo; se consideraron grupos etarios de 20 a 39 años, de 40 a 59, de 60 a 69 y de 70 años o más. Se evaluaron los factores clásicos de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, colesterolemia, hábito de fumar y obesidad central, entre otros) y se tuvieron en cuenta los tratamientos específicos para corregir estas alteraciones.

Resultados

La prevalencia de ERC en la muestra evaluada fue del 8.6%: el 96.1% tenía ERC en estadio 3 (n = 270, IFG igual o superior a los 30 ml/min/1.73 m² pero por debajo de 59 ml/min/1.73 m² en



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

mujeres o de 64 ml/min/1.73 m² en hombres). El resto (3.9%) tenía ERC en estadio 4 (n = 8, IFG de 15 a 29 ml/min/1.73 m²) o estadio 5 (n = 3, IFG inferior a 15 ml/min/1.73 m²). Los pacientes con ERC eran de más edad en comparación con los sujetos sin esta enfermedad.

Además, los primeros presentaron presión arterial diastólica promedio más baja, mayor glucemia en ayunas y niveles más altos de triglicéridos; en cambio, mostraron concentración más baja de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Con mayor frecuencia, los pacientes con ERC tuvieron ECV, antecedente de infarto de miocardio, de insuficiencia cardíaca congestiva y de enfermedad coronaria, respecto de los individuos sin ERC.

La frecuencia de obesidad, de hipertrigliceridemia y de niveles bajos de HDLc fue mayor en pacientes con ERC. Por su parte, la proporción de sujetos sin ECV pero con 10% o más de riesgo a los 10 años, según el modelo Framingham, fue 4 veces superior en comparación con los individuos sin ERC. La frecuencia de tabaquismo fue similar en ambos grupos, mientras que se comprobó hipertensión en el 71.2% de los pacientes con ERC y en el 42.7% de aquellos sin esta enfermedad. En conjunto, más pacientes con ERC presentaron concentración alta de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), según los criterios del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (60.5% en comparación con sujetos sin ERC, 44.7%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.06). Casi el doble de las personas con ERC tenían diabetes (23.5% respecto de 11.9%, p = 0.02). El 73% de los pacientes con ERC presentó dos o más factores de riesgo de ECV en comparación con el 51.4% de aquellos sin ERC.

La mayoría de los pacientes recibía tratamiento antihipertensivo pero el porcentaje fue mayor entre aquellos con ERC (86% y 72.5%, p < 0.001). Sin embargo, el control de la hipertensión fue inferior en los individuos con ERC (27%) respecto de aquellos sin esta enfermedad (45.5%, p < 0.001), aun cuando los pacientes con ERC recibieron, en promedio, mayor número de fármacos para controlar la presión arterial. La probabilidad de que los enfermos con ERC estuvieran tratados con agentes hipolipemiantes fue mayor (57.1% en comparación con 42.6%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0.09). En ambos grupos se comprobó un bajo índice de control de la hipercolesterolemia (elevación del LDLc); casi la mitad de todos los pacientes no recibía el tratamiento adecuado.

Más pacientes con diabetes y con ERC recibían tratamiento hipoglucemiante (63.6% respecto de 46.9%, p = 0.05). Sin embargo, el control adecuado de la glucemia fue menos común entre los pacientes con ERC (el 43.8% en comparación con 59.4% [p = 0.03]), presentaron concentración óptima de hemoglobina glicosilada [HbA_{1c}]. La prevalencia de niveles subóptimos de HbA_{1c} fue superior en los pacientes con ERC.

Cuando en el análisis se excluyeron los pacientes con ECV (infarto de miocardio confirmado, insuficiencia coronaria y accidente cerebrovascular), los índices de control de la hipertensión, de la elevación de los niveles de LDLc y de diabetes no fueron distintos de los registrados en la cohorte completa. En el modelo según edad, la hipertensión fue más frecuente en pacientes con ERC de distintas edades. Sin embargo, se observaron diferencias más marcadas en el índice de tratamiento y de control de la hipertensión en pacientes con ERC o sin ella en individuos de 65 años o más. Además, los pacientes con ERC de este grupo de edad presentaron con mayor frecuencia elevación de los niveles de LDLc. En cambio, no se observaron diferencias según la edad en el tratamiento y control de esta alteración. Por el contrario, la prevalencia de diabetes fue mayor en pacientes más jóvenes con ERC.

Entre individuos sin diabetes, el control de la hipertensión y de la elevación del LDLc fue menos frecuente en sujetos con ERC (13.1% en comparación con 22.5% en aquellos sin ERC, p = 0.10). En los pacientes con diabetes, el control eficaz de la

hipertensión, de la alteración lipídica y de los niveles de HbA_{1c} fue bajo pero semejante entre sujetos con ERC o sin ella (7.5% y 8.9%, respectivamente, p = 0.61).

Un mayor porcentaje de pacientes hipertensos con ERC recibía IECA (57.6% en comparación con 47% en los individuos sin ERC, p = 0.005) o diuréticos (28.5% y 12.8%, respectivamente, p < 0.001). En los pacientes con enfermedad coronaria, el uso de aspirina y de betabloqueantes fue semejante entre sujetos con ERC o sin ella.

Conclusión

El estudio confirma que los pacientes con ERC de la comunidad tienen una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Si bien es más frecuente el tratamiento de la hipertensión, de la concentración alta de LDLc y de la diabetes en estos pacientes, el índice de control adecuado de estas situaciones es igualmente escaso entre individuos con ERC y sin esta enfermedad. Al analizar separadamente los enfermos por edad se observó que los pacientes de 65 años o más tienen diferencias más significativas en relación con la prevalencia de la hipertensión, de su tratamiento y de su control.

Los individuos con ERC presentaron puntajes más altos de la escala Framingham e índices más bajos de control adecuado de estos factores de riesgo. En opinión de los autores, el estudio es de gran trascendencia porque la identificación de las barreras que impiden un control óptimo de los factores de riesgo en pacientes con ERC es crucial para mejorar el tratamiento global y la evolución.

Debería intentarse por todos los medios que los profesionales reconozcan la necesidad del tratamiento apropiado de los enfermos con ERC ya que sólo así puede controlarse la progresión de la enfermedad. Debido a la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de los niveles bajos de control, parece necesario un tratamiento más intensivo de la ERC. La identificación de la ERC debería alertar la búsqueda y el control de estos factores de riesgo, concluyen.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07206005.htm

7 - Curso de la Depresión y Consecuencias del Infarto de Miocardio

Parashar S, Rumsfeld J, Vaccarino V y colaboradores

Emory University School of Medicine, Atlanta; Denver VA Medical Center, Denver, EE.UU.

[Time Course of Depression and Outcome of Myocardial Infarction]

Archives of Internal Medicine 166(18):2035-2043, Oct 2006

Los síntomas depresivos persistentes, nuevos o transitorios durante el primer mes luego de un infarto agudo de miocardio se asocian de manera sustancial e independiente con las consecuencias durante los 6 meses posteriores a este evento.

La depresión es una enfermedad habitual entre los pacientes que sufren un infarto agudo de miocardio (IAM) y puede observarse durante la hospitalización o en el año posterior a este evento. Los síntomas depresivos predicen morbilidad posterior al IAM. En la mayoría de los estudios sobre el tema se evalúa la presencia de síntomas depresivos durante la hospitalización, que pueden ser reactivos y transitorios y remitir de manera espontánea sin consecuencias significativas o pueden ser parte de un cuadro depresivo más duradero.

No se sabe si la presencia de síntomas depresivos luego de un IAM tiene consecuencias desfavorables en comparación con la ausencia de tales síntomas; tampoco se conoce el significado pronóstico de la aparición de depresión luego del alta

hospitalaria. Estas cuestiones tienen consecuencias sobre el seguimiento y tratamiento de la depresión entre los sujetos que sufrieron un IAM. El propósito del presente estudio fue evaluar la influencia de los síntomas depresivos sobre el pronóstico de los pacientes con antecedente de IAM.

Pacientes y métodos

Los participantes fueron incluidos como parte del estudio *Prospective Registry Evaluating outcomes after Myocardial Infarction: Events and Recovery* (PREMIER), en el que se evaluaron determinadas variables con el objetivo de mejorar la atención de los sujetos que presentan IAM. Los pacientes tenían 18 años como mínimo, un nivel elevado de enzimas cardíacas dentro de las 24 horas de la admisión hospitalaria y datos compatibles con IAM. Se evaluaron las características sociodemográficas, conductuales, psicosociales y el estado de salud. Además, se efectuaron entrevistas telefónicas adicionales luego de 1 y 6 meses del alta.

Para evaluar los síntomas depresivos durante la hospitalización y luego de 1 mes se utilizó el *Primary Care Evaluation of Mental Disorders Brief Patient Health Questionnaire* (PHQ). Un puntaje de 10 o superior correspondió a un nivel al menos moderado de depresión, con la cantidad mínima de síntomas para diagnosticar depresión mayor. Para estimar el estado de salud se utilizó el *Seattle Angina Questionnaire*. El antecedente de depresión se definió de acuerdo con el uso de antidepresivos o el asesoramiento profesional previo. Para medir los resultados se tuvieron en cuenta las causas de nueva hospitalización o de mortalidad y el estado de salud a los 6 meses de estudio.

Resultados

El 84% de los 3 953 participantes del estudio PREMIER fue seleccionado para realizar el presente ensayo. La prevalencia general de síntomas depresivos moderados a graves fue de 20.6% durante la hospitalización y 13.1% transcurrido 1 mes desde el alta. Según la presencia de síntomas depresivos en ambas oportunidades, el 7.1% de los pacientes presentaba depresión persistente, el 6% depresión nueva y el 13.5%, transitoria. Por último, el 73.5% no tuvo depresión en ninguna de las dos instancias. Se observó un efecto de tipo dosis-respuesta: a medida que la gravedad inicial de la depresión aumentaba, también se incrementaba la probabilidad de presentar depresión luego de 1 mes y viceversa.

Todos los pacientes con sintomatología depresiva tenían mayor probabilidad de ser más jóvenes, de sexo femenino, afroamericanos, solteros, desempleados y fumadores en comparación con los pacientes sin sintomatología depresiva. Asimismo, los primeros mostraban mayor probabilidad de presentar antecedentes de hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva e IAM previo y peor estado de salud. Sin embargo, no se halló asociación alguna entre la depresión y la gravedad de la enfermedad cardíaca o la presencia de complicaciones como un nuevo IAM, insuficiencia renal o fibrilación auricular. Los pacientes con depresión presentaron más probabilidades de tener antecedentes de esta enfermedad en comparación con los individuos no depresivos. Luego de 1 mes del alta hospitalaria, el 25.4%, 9.8%, 14.2% y 7.5% de los pacientes con depresión persistente, nueva, transitoria o sin depresión recibían antidepresivos, respectivamente. Además, el uso de estos fármacos en el momento del alta se asoció con un resultado más bajo del PHQ luego de 1 mes.

Todos los pacientes incluidos en alguna de las categorías de depresión presentaron índices más elevados de rehospitalización y mortalidad a los 6 meses en comparación con los individuos no depresivos. Además, se hallaron diferencias significativas en relación con la rehospitalización y la mortalidad entre las 4 categorías de pacientes. Todos los sujetos con depresión presentaron una frecuencia más elevada de angina, limitación física, un puntaje más bajo en el PHQ y un peor estado de salud a medida que la depresión se tornaba persistente. Si bien los índices de mortalidad fueron casi del doble para los pacientes con depresión persistente y nueva en comparación con aquellos

no depresivos, la cantidad de casos incluida en cada categoría fue muy reducida y no se hallaron diferencias significativas en los índices de mortalidad entre las cuatro categorías de síntomas depresivos. Estos síntomas predijeron el aumento de la frecuencia de angina y de la limitación física. Los pacientes con depresión nueva, transitoria o persistente tuvieron una probabilidad significativamente superior de encontrarse en una categoría peor de angina o de limitación física en comparación con los sujetos no depresivos.

Discusión

Las diferencias en el curso de la sintomatología depresiva luego del IAM pueden tener consecuencias clínicas. Se halló que uno de cada cinco pacientes presentaba depresión durante la hospitalización para el tratamiento del IAM. De éstos, el 65%, 35% y 6% presentaba un cuadro depresivo transitorio, persistente o nuevo, respectivamente, luego de 1 mes del alta hospitalaria. Todas las categorías de depresión se asociaron significativamente con la rehospitalización, la mortalidad y el estado de salud. La asociación entre la sintomatología depresiva y el estado de salud a los 6 meses fue más sólida y consistente en comparación con mediciones más tradicionales de gravedad de la enfermedad cardíaca, como el IAM previo. En consecuencia, la presencia de síntomas depresivos es importante, independientemente de otras determinaciones efectuadas luego del IAM.

Previamente se informó que la depresión transitoria posterior al IAM no tiene importancia pronóstica; no obstante, los resultados del presente estudio indican que tiene consecuencias desfavorables. Además, la presencia de un cuadro depresivo nuevo luego de 1 mes del alta hospitalaria también predice estas consecuencias. Es decir que entre los pacientes que sufren IAM es importante evaluar la presencia de síntomas depresivos durante la hospitalización y transcurrido un período breve a partir del alta.

Cualquier paciente depresivo tiene mayor riesgo de presentar consecuencias desfavorables luego del IAM a pesar de la existencia o no de antecedentes de depresión. Esto se asociaría con mecanismos biológicos y factores conductuales. Es posible que aun si la sintomatología depresiva disminuye con el tiempo en algunos pacientes con IAM, los efectos conductuales o biológicos de la depresión requieran un período mayor para desaparecer. Además, debido a los efectos adversos iniciales de la depresión, los pacientes pueden presentar mayor riesgo en comparación con aquellos sin antecedentes de depresión.

En el futuro deberá incluirse la detección sistemática de depresión tanto durante la hospitalización para el tratamiento del IAM como luego de 1 mes del alta. Según los autores, son necesarios estudios adicionales para determinar si la administración de un tratamiento antidepresivo luego del IAM puede mejorar las consecuencias cardiovasculares. De acuerdo con los resultados de este estudio, ante la detección de sintomatología depresiva en pacientes que sufrieron IAM es adecuado considerar la administración de un tratamiento.

Conclusión

La presencia de síntomas depresivos persistentes, nuevos o transitorios durante el primer mes luego del IAM se asocia de manera significativa e independiente con las consecuencias que se presentan durante los 6 meses posteriores a este evento. Además, los síntomas depresivos se asocian más consistentemente con el estado de salud del paciente a los 6 meses en comparación con las determinaciones más tradicionales de gravedad de la enfermedad cardiovascular como la presencia de IAM previo. La detección sistemática temprana y la identificación de los síntomas depresivos tanto en el momento de la hospitalización como luego de 1 mes del alta son importantes para mejorar las consecuencias del IAM.

8 - Efecto de la Terapia Temprana e Intensiva con Estatinas sobre el Síndrome Coronario Agudo

Hulten E, Jackson J, Villines T y colaboradores

Walter Reed Army Medical Center, Washington DC, EE.UU.

[The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome]

Archives of Internal Medicine 166(17):1814-1821, Sep 2006

El tratamiento temprano e intensivo con estatinas reduce el riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares a partir de los 4 meses de terapia.

Numerosos estudios clínicos mostraron que las estatinas reducen la mortalidad y la morbilidad en pacientes con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, no se sabe si estos fármacos se asocian con beneficios a corto plazo cuando el tratamiento se inicia durante la internación como consecuencia de un síndrome coronario agudo (SCA). Las estatinas disminuyen la morbilidad y la mortalidad mucho más que lo esperable por su efecto sobre la concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). De hecho, la información en conjunto sugiere que las estatinas ejercen múltiples acciones que explican el beneficio importante que se observa en individuos con enfermedad cardiovascular. Estos agentes inducen estabilización de la placa de ateroma, reducen la inflamación, tienen acción antitrombogénica, aumentan la adaptabilidad vascular, reducen la presión arterial y modulan la función del endotelio.

En el presente trabajo, los autores revisan la literatura para determinar si el tratamiento intensivo y temprano con estatinas se asocia con menor riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares adversos en sujetos con SCA.

Métodos

Se realizó una búsqueda en PubMed, Medline, Embase, Biosis, SciSearch, Pascal de los Resúmenes Farmacéuticos Internacionales y del Registro de Trabajos Controlados Cochrane para identificar los artículos publicados entre 1974 y 2005. Sólo se incluyeron trabajos aleatorizados y controlados que evaluaron pacientes de más de 18 años.

Se comparó la evolución de los sujetos asignados a tratamiento temprano e intensivo con estatinas o tratados de manera convencional en el transcurso de los 14 días que siguieron al SCA. El tratamiento con estatinas se consideró intensivo cuando el agente se administró en dosis más altas que las recomendadas por el *National Cholesterol Education Program*. Dos investigadores establecieron la calidad de los estudios según la escala Jadad, de 0 a 8 puntos, que tiene en cuenta la descripción del proceso de aleatorización, el método a ciego, los criterios de inclusión y de exclusión, los abandonos y la forma de registro de los efectos adversos. Se consideró el año de publicación del trabajo, país, diseño, duración del estudio, estatina utilizada y el momento del inicio de la terapia. También se tuvo en cuenta la edad, el sexo y la concentración de LDLc. Los parámetros de evaluación consistieron en el criterio principal de análisis de cada trabajo y la evolución individual: muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) e internación por isquemia recurrente.

Resultados

El metanálisis incluyó 13 trabajos que abarcaron 17 963 pacientes. Se excluyeron las investigaciones que determinaron marcadores de inflamación o los resultados de la angiografía sin considerar la evolución clínica. En 9 estudios se comparó el efecto de una estatina con placebo, en 1 se analizó el efecto placebo durante 4 meses seguido de una dosis baja de estatinas y 2 incluyeron el tratamiento convencional a discreción del profesional a cargo del paciente. Cuatro trabajos fueron internacionales y multicéntricos; 1 fue multicéntrico en los Países Bajos y los restantes se realizaron en un único centro en Australia, Alemania, Bélgica, Canadá, Italia, Japón, Turquía y

Países Bajos. El número promedio de sujetos fue de 135 (60 a 4 497). Los fármacos evaluados incluyeron atorvastatina en dosis de 80 mg (3 estudios) y de 20 mg (un trabajo); pravastatina, 40 mg por día (6 investigaciones); fluvastatina en dosis de 80 mg por día (2 estudios) y simvastatina en dosis de 80 mg diarios (un trabajo).

La terapia se inició entre el día 1 y los 14 días (mediana de 4 días) luego del SCA. En todas las investigaciones se determinó el índice de mortalidad, la recurrencia de IAM y la internación por SCA como parámetro principal de evolución y preestablecido. El seguimiento fue de 6 meses (mediana); la media de edad de los sujetos fue de 60 años y el 76% de los participantes era de sexo masculino. El puntaje en la escala Jadad fue de 6, con elevado grado de concordancia.

El criterio principal combinado de análisis de todos los trabajos incluyó el fallecimiento, la isquemia recurrente y la recidiva del IAM. Seis trabajos también abarcaron los procedimientos de revascularización con cirugía coronaria percutánea o con injerto. Tres estudios consideraron la cirugía como criterio secundario de análisis y 4 trabajos no incluyeron este parámetro de evolución.

No se registró una reducción en la frecuencia global de eventos cardiovasculares durante los primeros 4 meses de tratamiento. Sin embargo, hacia el sexto mes se detectó una disminución significativa de eventos cardíacos (*hazard ratio* [HR]: 0.76); el beneficio se mantuvo a lo largo de los 24 meses (HR: 0.81). El HR global de los 2 años de seguimiento fue de 0.84.

En un análisis de subgrupos en el transcurso de los 24 meses se observó una disminución de muerte de origen cardíaco (HR: 0.76) y de isquemia (HR: 0.68); no así en términos de IAM (HR: 0.89). Tanto para la mortalidad cardiovascular como para la isquemia, el beneficio se manifestó después de los 4 meses de tratamiento; los HR se mantuvieron relativamente estables después de ese momento.

Los pacientes asignados a tratamiento intensivo con estatinas presentaron una reducción significativa de los niveles de LDLc, respecto de los controles. Se registró heterogeneidad pero no se identificaron sus causas.

El perfil de seguridad fue similar en los pacientes asignados a terapia intensiva con estatinas y al grupo control. Sólo se registraron tres casos de rabdomiólisis entre los 17 963 pacientes evaluados (todos aparecieron en sujetos que recibieron dosis altas de simvastatina). En el *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* y en el *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIRACL) se registró una incidencia relativamente más alta de hepatitis (3.3% en el grupo activo y 1.1% en el grupo control en el primer estudio y 2.5% en el grupo activo y 0.6% en el grupo control, en el segundo trabajo). En cambio, en los otros estudios no se encontraron diferencias importantes en este sentido.

Discusión

La revisión sistemática indica que el tratamiento intensivo con estatinas, cuando se lo indica en los primeros 14 días que siguen al SCA, reduce la incidencia de eventos cardiovasculares, en especial la mortalidad por causa cardiovascular, angina inestable y necesidad de revascularización. Los beneficios se observan después de los 4 meses y persisten hasta los 2 años: el riesgo de un evento coronario se reduce en aproximadamente 20%, sin relación con la concentración de LDLc.

Un trabajo anterior también reveló que el beneficio no es evidente hasta pasados los 4 meses de tratamiento; el fenómeno podría atribuirse a que el efecto de las estatinas sobre la estabilización de la placa de ateroma lleva tiempo. Si bien se detectó una heterogeneidad estadística, se emplearon instrumentos para reducirla (modelo de efectos aleatorios para los HR agrupados); además, se realizó análisis por categorías y metarregresión, añaden los autores.



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

Cabe mencionar que los pacientes tienden a adherir más a la terapia cuando ésta se indica durante la internación. Por ejemplo, una investigación mostró que el 77% de los sujetos que comenzaron con la terapia con estatinas en el hospital cumplió con la indicación, en comparación con el 40% de los que iniciaron el tratamiento luego de ser dados de alta.

Con frecuencia, los profesionales son reacios a indicar terapia intensiva con estatinas por temor a la aparición de efectos adversos. Sin embargo, los resultados de esta investigación indican que el tratamiento intensivo con estatinas y el placebo se asocian con incidencia similar de hepatitis, miositis y rabdomiólisis. Los efectos adversos graves fueron raros. Una revisión reciente de 49 trabajos con atorvastatina confirmó su seguridad y su buen perfil de tolerancia. Por su parte, el estudio IDEAL, que abarcó 8 888 pacientes con antecedente de IAM, reveló una frecuencia semejante de efectos adversos en los pacientes tratados con dosis bajas o altas de estatinas. El *American College of Cardiology* recomienda el uso de estatinas de clase I en pacientes con SCA y con una concentración de LDLc superior a los 130 mg/dl, y la utilización de estatinas de clase II en sujetos con niveles de LDLc por encima de 100 mg/dl. Estas guías se basan esencialmente en los resultados del MIRACL y del *Lipid Coronary Artery Disease*; sin embargo, no mencionan el beneficio que puede obtenerse con el tratamiento temprano e intensivo.

En resumen, los datos disponibles a la fecha a partir de múltiples investigaciones sugieren que el tratamiento temprano con dosis altas de estatinas en pacientes con SCA se asocia con beneficio significativo en términos de mortalidad y de recurrencia de eventos coronarios, efectos que no pueden atribuirse sólo a la reducción en los niveles de LDLc. Por el momento, el mejor esquema parece ser el de 80 mg de atorvastatina por día, iniciada dentro de los primeros 14 días de internación por SCA, concluyen los autores.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/dat052/07302006.htm

9 - Perfiles Psicológico y de Riesgo Coronario Adversos de Pacientes Jóvenes con Enfermedad Coronaria y Beneficios de la Rehabilitación Cardíaca Convencional

Lavie C, Milani R

Ochsner Medical Center, Nueva Orleans, EE.UU.

[Adverse Psychological and Coronary Risk Profiles in Young Patients with Coronary Artery Disease and Benefits of Formal Cardiac Rehabilitation]

Archives of Internal Medicine 166(17):1878-1883, Sep 2006

Los pacientes jóvenes con enfermedad coronaria muestran un perfil psicológico y cardíaco adverso, que mejora luego de un programa de rehabilitación cardíaca con ejercicio físico.

El sufrimiento psicológico es un factor de riesgo importante de enfermedad coronaria (EC) y, a la vez, altera la recuperación luego de algún episodio cardiovascular grave. Aunque la mayoría de la información se basa en la alta prevalencia de depresión en los pacientes con EC y del riesgo de EC asociado con ese trastorno psiquiátrico, también se observó la influencia de la ansiedad y la hostilidad en el incremento de episodios de EC.

Se describió un índice psicológico que tiene en cuenta estas conductas y que determina en forma independiente el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM). El factor psicológico se agrega a otros determinantes del riesgo, como dislipidemia,

hipertensión, obesidad, marcadores biológicos de inflamación, calcio coronario y aterosclerosis.

Aunque la mayoría de la población con EC está compuesta por pacientes ancianos, en estudios recientes se observó el aumento de la proporción de jóvenes en esa población. Este último grupo tiene peor pronóstico a largo plazo. Las investigaciones mostraron los beneficios de los programas de rehabilitación cardíaca y ejercicio físico (RCEF) en la prevención secundaria de la EC, que conllevan mejoras en los factores de riesgo, entre ellos, los psicológicos. No obstante, éstos se efectuaron sólo en pacientes de mediana edad o mayores.

Los autores realizaron este estudio con el fin de determinar los factores de riesgo psicológicos y generales de muchos pacientes jóvenes con EC y compararlos con los de pacientes de mayor edad luego de un episodio de esa enfermedad. También se observaron los efectos de la fase 2 del protocolo de los programas de RCEF en la misma población de estudio.

Métodos

Fueron evaluados 635 pacientes con EC que habían completado la fase 2 del programa de RCEF en la *Ochsner Clinic Foundation* de Nueva Orleans, luego de sufrir un episodio cardiovascular grave (IAM, angina inestable, revascularización coronaria).

Se analizaron específicamente los datos obtenidos de 104 pacientes jóvenes con EC (promedio de edad 48 ± 6 años [22-54], 73.1% varones) y se los comparó con los de 260 pacientes ancianos con la enfermedad (promedio etario 75 ± 3 años [70-85], 75.4% varones). También se registraron los datos al comienzo del estudio de 52 pacientes jóvenes (48 ± 5 años [23-54], 76.9% varones) y 68 pacientes ancianos (76 ± 4 años [70-88], 67.2% varones), que no se sometieron a un programa de RCEF o debieron abandonarlo. Todos los pacientes completaron un cuestionario antes y después del programa.

Para evaluar las características de la personalidad de los participantes, entre ellas, síntomas de ansiedad, depresión, hostilidad o somatización, se utilizó el *Kellner Symptom Questionnaire*, en el cual una puntuación menor indica un perfil de personalidad favorable. Para evaluar la calidad de vida se recurrió a la *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*, en la cual una mayor puntuación significa mejor calidad de vida. A partir de la puntuación de individuos sanos en estudios previos se consideró normal para ansiedad u hostilidad un valor de 7 o menos; para depresión, un valor menor de 7. En consecuencia, se tomó como punto de corte un valor mayor o igual a 8 para indicar síntomas de ansiedad y hostilidad, y un valor de 7 o más para la depresión. Además, se comparó la prevalencia de estos síntomas en pacientes jóvenes frente a los de mayor edad.

El programa de RCEF duró 12 semanas y consistió en 36 sesiones educativas y de ejercicio físico. El entrenamiento físico se componía de 10 minutos de entrada en calor, calistenia y estiramiento, seguidos de 30 a 45 minutos de ejercicio aeróbico y dinámico y ejercicio isométrico liviano; finalmente, 5 a 10 minutos de enfriamiento.

La intensidad del ejercicio fue regulada según el umbral de los pacientes obtenido previamente en pruebas de estrés cardiopulmonar y se mantuvo en 15 latidos/minuto a 20 latidos/minuto por debajo del nivel de una probable isquemia miocárdica asintomática o inducida por el ejercicio. Paralelamente, los pacientes concurren a sesiones de grupo diarias dirigidas por una enfermera, un fisioterapeuta o un nutricionista, en las que se enfocaban diferentes aspectos de la EC y su prevención.

Allí se educaba a los pacientes y a sus familiares cercanos sobre conductas de riesgo, estrés y función sexual; sin embargo, no se realizaron entrevistas individuales para aconsejar a los pacientes de alto riesgo y con características de personalidad adversas, como ansiedad, hostilidad, mal manejo del enojo y depresión.

Entre las 2 y las 6 semanas desde el evento grave de EC y, posteriormente, a la semana de finalizar el programa de RCEF, se midió altura, peso, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de

grasa corporal, niveles de lípidos plasmáticos en ayunas y función cardiopulmonar con el ejercicio.

Los resultados fueron expresados en promedio \pm desviación estándar. Para observar las diferencias entre jóvenes y ancianos, al principio del estudio y luego del RCEF, se realizaron los análisis por duplicado. También se efectuaron comparaciones entre los que finalizaron el programa y quienes no lo hicieron. Se consideró significativo un valor de $p < 0.5$.

Resultados

De los pacientes que completaron el programa, 16.4% eran jóvenes ($n = 104$). Estos mostraron mayor IMC (12.2%) y niveles de colesterol total/HDL (14.6%) y de triglicéridos (27.2%) más elevados que los ancianos que completaron el programa; también comparados con estos últimos, los niveles de HDLC (-8.8%) y de presión arterial sistólica en reposo (-7.1%) resultaron inferiores.

Como era de esperar, los jóvenes tuvieron un pico de consumo de oxígeno mayor (45.7%). También se observaron en este grupo mayores puntuaciones para depresión (24.2%), hostilidad (94.4%) y ansiedad (51.5%), una prevalencia de síntomas depresivos levemente incrementada, y de síntomas de ansiedad y hostilidad muy aumentados ($p < 0.1$ en ambos casos).

Los valores de los pacientes jóvenes que no completaron el programa eran levemente más adversos que los de quienes lo terminaron, con excepción del pico de consumo de oxígeno, en el cual la diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0.038$). Los pacientes ancianos que no completaron el programa de RCEF tuvieron menor pico de consumo de oxígeno y mayor puntuación para los síntomas de ansiedad ($p = 0.042$ en ambos casos) en comparación con quienes lo finalizaron.

Cumplido el programa, en los pacientes jóvenes se observó mejoría en muchas de las variables, entre ellas, el índice de obesidad, los niveles de HDLC, niveles de proteína C-reactiva, pico de consumo de oxígeno, frecuencia cardíaca en reposo y presión sistólica en reposo. Además, estos pacientes mejoraron la puntuación de ansiedad, depresión, hostilidad, somatización y calidad de vida.

Asimismo, los pacientes ancianos que completaron el programa mejoraron en la mayoría de las variables estudiadas. Aunque desde el punto de vista estadístico los beneficios de la RCEF fueron similares para ambos grupos, los jóvenes tuvieron mejores valores en el IMC (-1.7% frente a -0.4%; $p = 0.03$), puntuación de ansiedad (-45.7% frente a -16.7%; $p = 0.05$) y tendencia aumentada a mejorar el valor del pico consumo de oxígeno (11.3% frente a 7.1%; $p = 0.09$). Los niveles de glucemia en ayunas disminuyeron poco en los jóvenes luego del programa de RCEF y aumentaron significativamente en los ancianos ($p = 0.03$).

Tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos que completaron el programa se observó una importante reducción de los síntomas de ansiedad ($p < 0.001$), aunque su prevalencia se mantuvo estable. Además, en los jóvenes la prevalencia de síntomas de hostilidad se redujo más del 50% y la de los síntomas depresivos, más del 80%.

Discusión

Por un lado, señalan los autores, se observa que los pacientes jóvenes conforman un alto porcentaje de la población con EC que completa programas de RCEF. Por otro lado, agregan, se pudo determinar que los pacientes jóvenes con EC se caracterizan por tener un alto grado de alteraciones psicológicas, obesidad y dislipidemia y que estas características mejoran de manera significativa luego de la fase 2 del protocolo de RCEF.

La importancia de la conducta y de los trastornos psicológicos, como factores de riesgo de aterosclerosis y EC, es discutida; sin embargo, la información obtenida refuerza la idea de que varios factores, entre ellos la depresión, la ansiedad, el estrés a largo plazo, la hostilidad y el enojo, contribuyen de manera significativa a la patología de la aterosclerosis y a la aparición de un episodio cardiovascular grave relacionado con la EC. Es probable que haya más información previa relacionada con la depresión como factor de riesgo; por ejemplo, se observó,

además de lo mencionado, una escasa recuperación de este trastorno psiquiátrico en pacientes que sufrieron un evento grave de EC.

No obstante, también se obtuvieron datos en otro tipo de pacientes que tienen un síndrome emocional caracterizado por sentimiento de urgencia constante, agresividad, ambición, competitividad y hostilidad (conductas tipo A), en los que se cuadruplicó la incidencia de eventos de EC. Con respecto a la ansiedad, tampoco se pudo obtener conclusiones definitivas, aunque varios estudios mostraron una relación entre ese trastorno y los eventos cardíacos, principalmente, la muerte súbita.

El estudio INTERHEART, llevado a cabo con 29 972 pacientes de 52 países, mostró que las alteraciones psicológicas son un factor de riesgo independiente de IAM y conforman casi un tercio del riesgo atribuible de la población que sufre ese evento cardíaco.

La información obtenida sobre la fase 2 del protocolo de RCEF mostró los efectos beneficiosos del programa, entre otros, en los factores psicológicos. Un estudio reciente señaló que el ejercicio físico disminuyó los síntomas depresivos en forma tan eficaz como un antidepresivo. En cuanto a los programas de RCEF, la mayoría de los estudios previos estaban basados en pacientes ancianos o de mediana edad, mientras que los autores investigaron los riesgos derivados de los factores psicológicos adversos y los perfiles desfavorables para EC de pacientes jóvenes.

No sólo se observó que los pacientes jóvenes con EC tienen mayor prevalencia de obesidad y dislipidemia que los ancianos con la enfermedad, sino que también muestran un perfil psicológico de riesgo, dado en especial por la hostilidad y la ansiedad, lo cual contribuiría al peor pronóstico de este grupo respecto del de mayor edad.

No está claro el mecanismo por el cual los trastornos psicológicos y la conducta pueden desencadenar un evento de EC, pero se cree que es por múltiples factores, como contribución directa a la aterosclerosis, entre los que se citan un incremento de la reactividad de las plaquetas, inflamación, aumento de las catecolaminas y vasorreactividad y vasoconstricción coronaria. La ansiedad incrementaría la actividad simpática, reduciría el tono vagal y aumentaría el riesgo de arritmias ventriculares graves, todo lo cual aumentaría el riesgo de muerte súbita.

Es probable que las mejorías observadas en los pacientes luego de cumplir con el programa de RCEF se deban además a diversas causas.

La rehabilitación cardíaca se basa en el entrenamiento físico, el cual se sabe que tiene efectos beneficiosos sobre las emociones y el sistema nervioso autónomo. Es decir, que el programa no sólo mejoró las variables reológicas sanguíneas, sino que también se obtuvieron beneficios a partir de la reducción del riesgo derivado de los factores psicológicos y conductuales. La educación del sujeto y de su entorno es importante porque permite la comprensión de los procesos que subyacen a la enfermedad y esto motiva al paciente a recuperarse.

Además, la socialización y la vinculación con otros enfermos en diferentes etapas de recuperación colaborarían en la reducción de los factores psicológicos adversos. Una revisión previa sobre el impacto de la terapia psicológica en la rehabilitación mostró que este tipo de tratamiento alivia el sufrimiento psicológico, disminuye los factores de riesgo biológicos (frecuencia cardíaca, presión sistólica, niveles lipídicos) y reduce la morbimortalidad. Los autores consideran que los resultados de su estudio deben ser tenidos en cuenta, dado que éste se efectuó con sesiones grupales para toda la población que seguía un programa de RCEF, sin realizar entrevistas individuales para pacientes con conductas de alto riesgo.

Asimismo reconocen que el trabajo tuvo ciertas limitaciones. En primer lugar, no se incluyeron controles; sin embargo, en



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

investigaciones previas sobre el programa de RCEF, que incorporaron 269 controles en total, en su mayoría jóvenes que no lo realizaron, se observó que el perfil de riesgo de EC en los controles, a partir de la puntuación sobre la conducta, prevalencia de depresión, ansiedad y hostilidad, no mejoraba a lo largo del tiempo.

Es decir, señalan, hubo una escasa recuperación de los síntomas adversos psicológicos luego de un evento de EC grave. Entonces, concluyen que los beneficios obtenidos luego de la RCEF son secundarios a lo realizado durante el programa y no debido a factores estadísticos.

Todos los pacientes recibieron una dieta con un incremento de ácidos grasos omega-3, la cual se cree que puede influir en los factores psicológicos. Como las concentraciones plasmáticas de estos ácidos grasos no se midieron posteriormente, no hay certeza de los beneficios derivados de su consumo. Los cuestionarios utilizados por los autores para evaluar la conducta son válidos, pero no son los más utilizados. Sin embargo, la frecuencia de factores psicológicos adversos observados es similar a la de publicaciones que utilizaron otros cuestionarios.

En conclusión, los pacientes jóvenes con EC presentan un perfil psicológico y cardíaco adverso para la enfermedad. También se observaron los beneficios luego del protocolo del programa de RCEF. Dado que muchos pacientes jóvenes abandonan la rehabilitación forzados por el trabajo o sus obligaciones familiares, sería necesario destacar la importancia de estos programas en la prevención secundaria de la EC y, en consecuencia, incentivar a los pacientes a completarlos.

 Información adicional en www.siiicsalud.com/dato/dat052/07219006.htm

10 - Prevención Primaria de Enfermedades Cardiovasculares con Estatinas

Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart M, Choudhry N

University of Toronto, Toronto, Canadá; Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[Primary Prevention of Cardiovascular Diseases with Statin Therapy]

Archives of Internal Medicine 166(21):2307-2313, Nov 2006

El tratamiento con estatinas en los pacientes sin enfermedad cardiovascular disminuye la incidencia de eventos coronarios y cerebrovasculares graves, pero no la de enfermedad cardíaca ni la mortalidad global.

La primera causa de muerte y de pérdida de calidad de vida a nivel mundial es la enfermedad cardiovascular. Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, comúnmente conocidos con el nombre de estatinas, reducen el riesgo coronario y cerebrovascular en los pacientes con enfermedad cardiovascular; no obstante, se desconoce el beneficio que puedan brindar a los individuos sin esta patología.

El *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (ATP III) recomienda utilizar estatinas como prevención, teniendo en consideración el perfil de riesgo cardiovascular del paciente y sus niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

En los individuos con niveles de LDLc < 160 mg/dl se aconseja esta terapia cuando presentan diabetes mellitus o tienen dos o más factores de riesgo cardíaco con un riesgo a 10 años de un primer evento de enfermedad coronaria del 10%.

Como las distintas investigaciones y trabajos que evaluaron el papel que desempeñan las estatinas en la prevención primaria produjeron resultados dispares, los autores se propusieron aclarar de qué modo actúan estas drogas en los pacientes sin enfermedad cardiovascular.

Métodos

Los investigadores realizaron una búsqueda en diferentes bases de datos médicas con palabras clave relacionadas con estatinas, enfermedad cardiovascular, colesterol y tipos de estudios. Seleccionaron los artículos potencialmente relevantes y revisaron su bibliografía en búsqueda de otros relacionados que hubieran escapado a la búsqueda.

Incluyeron ensayos aleatorizados con estatinas (casos y controles) que tuvieran un seguimiento mínimo de un año, que informaran al menos 100 eventos cardiovasculares, en los cuales la diferencia entre los controles y casos fuera tan sólo el uso de estatinas y donde al menos el 80% de los participantes no tuviese antecedentes de enfermedad cardiovascular. Se excluyeron los estudios que hacían la comparación solamente de las variaciones en los niveles de colesterol o los cambios angiográficos, los que comparaban diferentes dosis de estatinas (elevadas y bajas) o resultados en pacientes hemodializados y trasplantados, y aquellos estudios que no detallaron la proporción de pacientes que recibieron tratamiento preventivo primario.

Dos investigadores recolectaron independientemente la información proveniente de los ensayos utilizando un protocolo estandarizado.

Los objetivos principales del análisis fueron los eventos coronarios y cerebrovasculares graves.

Los eventos coronarios graves fueron definidos como infarto de miocardio no fatal (IMNF) y muerte por enfermedad coronaria; los eventos cerebrovasculares graves lo fueron como accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales. Los objetivos secundarios fueron la mortalidad por cualquier causa, por enfermedad coronaria, IMNF, revascularizaciones y los resultados adversos.

Estos últimos incluyeron aumento en los niveles de creatina quinasa (CK) 10 veces por encima de lo normal, elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) a más de 3 veces el límite superior de lo normal.

Los autores utilizaron análisis de metarregresión para evaluar la relación entre los resultados del estudio y las características de los participantes (proporción de pacientes en prevención primaria, niveles iniciales de LDLc, cambios absolutos de LDLc, riesgos basales de enfermedad coronaria, porcentaje de hombres y porcentaje de pacientes diabéticos). Debido a la poca cantidad de estudios incluidos, realizaron el análisis de metarregresión con sólo un predictor por vez e informaron la asociación entre la característica del estudio y el resultado si el valor de *p* era menor de 0.05.

Resultados

Características de los ensayos

De los 1 146 artículos identificados solamente 7 (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, HPS y CARDS) cumplieron con los criterios de inclusión. Todos tuvieron una buena calidad metodológica; evaluaron 42 848 pacientes (21 409 tratados con estatinas y 21 439 que recibieron placebo).

El seguimiento medio fue de entre 3.2 años y 5.2 años, las edades promedio variaron desde 55.1 años hasta 75.4 años. La proporción de hombres fue del 2% al 100%. El promedio de LDLc antes del tratamiento resultó 147 mg/dl. Las reducciones medias de los niveles de colesterol total, LDLc y triglicéridos fueron 17.8%, 26.1% y 10.6%, respectivamente. Los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se elevaron en promedio 3.2%. En conjunto, el 90% de los pacientes no tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Efecto de las estatinas sobre el resultado

Los pacientes que recibieron tratamiento con estatinas y los controles presentaron 924 y 1 219 eventos coronarios graves, respectivamente, lo cual representa una reducción del 29.2% en el riesgo relativo (RR) de sufrir un evento coronario grave con estatinas (*p* < 0.001).

La reducción del RR de padecer un evento cerebrovascular grave fue del 14.4% con terapia con estatinas (*p* = 0.02). Este

tratamiento estuvo asociado con una reducción significativa en el RR de los episodios de IMNF (31.7%; $p < 0.001$) y del número de procedimientos de revascularización (33.8%; $p < 0.001$).

Las reducciones no significativas observadas en el grupo de pacientes tratados con estatinas estuvieron dadas en el RR de mortalidad por enfermedad coronaria (22.6%; $p = 0.13$) y de mortalidad global (RR 0.92; $p = 0.09$).

Hubo ensayos que no publicaron los cambios plasmáticos de CK y ALT, pero las elevaciones plasmáticas informadas de estas enzimas secundarias a la terapia no fueron significativas. Aunque no todos los trabajos registraron los datos al respecto, el tratamiento con estatinas no se asoció con un aumento significativo en la incidencia de cánceres fatales y no fatales ($p = 0.74$).

Metarregresión

Según los análisis de metarregresión, la reducción del riesgo de padecer eventos coronarios graves con estatinas estuvo significativamente asociada con el mayor riesgo absoluto de enfermedad coronaria basal ($p = 0.001$), una menor población masculina ($p = 0.003$), cambios absolutos mayores de LDLc al año ($p = 0.001$) y una más elevada variación proporcional en los niveles de LDLc al final del seguimiento ($p < 0.001$).

Comentario

El presente metaanálisis de prevención primaria en pacientes con riesgo moderado a alto de padecer enfermedad cardiovascular y con valores normales de LDLc demostró que el tratamiento con estatinas durante un promedio de 4.3 años reduce significativamente el RR de eventos graves coronarios (29.2%), cerebrovasculares (14.4%), IMNF (31.7%) y de revascularización (33.8%), pero no el de enfermedad coronaria o mortalidad por todas las causas.

La terapia con estos fármacos tampoco aumentó el riesgo de cáncer ni los valores de CK y TGP. Estos hallazgos concuerdan con las recomendaciones del ATP III.

Al asumir un riesgo de evento coronario grave de 5.7% durante 4.3 años, la reducción de 29.2% en el RR de estos eventos equivale a una disminución del riesgo absoluto de 1.7%. Por lo tanto, se deberían tratar 60 pacientes durante 4.3 años para prevenir un evento coronario grave.

Los investigadores observaron que los grados de reducción absoluta y relativa del LDLc estuvieron directamente relacionados con el menor número de eventos coronarios graves.

Las reducciones del RR calculadas por los autores se asemejan a las ya publicadas para pacientes con enfermedad coronaria. A diferencia de estos últimos, los sujetos sin riesgo coronario obtienen un beneficio menor con el tratamiento con estatinas debido a su menor riesgo cardiovascular.

Por su parte, los sujetos que más se beneficiaron dentro del grupo sin enfermedad cardiovascular fueron aquellos con el mayor riesgo coronario; por lo tanto, la costo-efectividad de las estatinas como prevención primaria dependerá de los riesgos que presente el paciente.

No obstante, las normas futuras deberían incorporar modelos de estratificación de riesgos que incluyan eventos cerebrovasculares, enfermedad coronaria y procedimientos de revascularización, ya que las estatinas también producen beneficios en este sentido.

El tratamiento con estatinas parece ser costo-efectivo en pacientes con riesgo absoluto de un evento coronario a 10 años mayor del 20%, no así en aquellos con riesgo por debajo del 10%.

Continúa en discusión la utilidad de esta terapia en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria intermedio a 10 años (10% a 20%).

Sin embargo, los autores observaron una reducción significativa del riesgo coronario en esta población. Si los 23 millones de norteamericanos con riesgo intermedio de padecer enfermedad coronaria recibieran estatinas durante 4.3 años se prevenirían 383 000 eventos coronarios y 85 800 cerebrovasculares de gravedad a un costo de 40 000 y 155 000 millones de dólares, respectivamente. Por lo tanto, se necesita más investigación para

valorar la costo-eficacia de aplicar estos medicamentos en tales pacientes.

Entre las limitaciones del metaanálisis se puede mencionar la escasa proporción (10%) de pacientes en prevención secundaria observada en tres ensayos.

No obstante, los análisis de metarregresión no hallaron asociación entre los resultados de interés y la proporción de individuos en prevención primaria, lo que sugiere que los beneficios observados por el tratamiento con estatinas no fueron atribuibles a la presencia de pacientes en prevención secundaria.

Además, la combinación de estudios de pacientes en prevención primaria y con diferentes niveles de riesgo pudo haber influido en las estimaciones en la reducción de los riesgos; por último, la combinación de trabajos que utilizaron diferentes estatinas pudo haber afectado los resultados en la reducción del colesterol.

Las contribuciones del metaanálisis fueron la actualización del publicado por Pignone y col. en 2000 y el enfoque exclusivo en ensayos sobre prevención primaria.

En conclusión, las estatinas redujeron la incidencia de eventos cerebrovasculares y coronarios graves, los procedimientos de revascularización e IMNF en una población predominantemente tratada para prevención primaria. Estos beneficios se observaron independientemente del nivel previo de LDLc y los factores de riesgo. No obstante, en comparación con los resultados obtenidos en pacientes en tratamiento para prevención secundaria, la reducción del RR fue inferior.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07201011.htm



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