

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 SICC 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 - Tratamiento Farmacológico y no Farmacológico para el Control de Lípidos

Wai-Suen Leung A

St Teresa's Hospital, Hong Kong, China

[Drug and Non-Drug Treatment in Lipid Control]

Journal of the Hong Kong College of Cardiology

14(Supl. 2):28-35, Dic 2006

Tanto las estrategias farmacológicas como las no farmacológicas son necesarias para lograr un buen perfil lipídico en pacientes con enfermedad coronaria.

Una de las causas de la enfermedad aterosclerótica son los trastornos lipídicos. En Hong Kong, una de cada 10 muertes se debe a enfermedad coronaria (EC) secundaria a patología aterosclerótica. Al principio se la consideraba una «enfermedad occidental», mientras que hoy se sabe que el mundo oriental se enfrenta a una sociedad con hábitos sedentarios y estilo de vida urbanizado, cada vez más vulnerable a la aterosclerosis. Recientemente, el *Interheart Study* –multicéntrico, de casos y controles y que abarcó diferentes países– demostró que los factores de riesgo de EC incluyen niveles alterados de lípidos, hábito de fumar, diabetes, hipertensión, obesidad abdominal, factores psicosociales, escaso consumo de frutas y verduras y falta de actividad física regular. Los principales factores de riesgo fueron el tabaquismo y los trastornos lipídicos.

Las alteraciones lipídicas son factores de riesgo totalmente modificables, y existe información clínica que demuestra la reducción de la morbimortalidad de la EC al corregirlas. Los objetivos principales en los años recientes residieron en disminuir los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), según lo indican las distintas pautas de prevención secundaria de EC.

Los trastornos lipídicos pueden tratarse con drogas o sin ellas. El uso de estatinas cambió el concepto que señalaba que disminuir los niveles de LDLc era peligroso. Las preguntas que se realizan en la actualidad son las siguientes: ¿cuánto deben disminuirse los niveles de LDLc? y ¿cuál es la dosis máxima segura de estatinas? Otro tema en discusión es el objetivo principal en la prevención de pacientes con múltiples factores de riesgo. Existe información que señala el riesgo de presentar niveles disminuidos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), si bien se desconoce la meta en este ámbito. No se debe restar importancia al tratamiento no farmacológico como parte de la terapia total de estos pacientes (ejercicio regular, cambios en la dieta, reducción de peso, abandono del hábito de fumar).

¿Cuánto deben descender los valores de LDLc?

Desde hace 20 años, los estudios señalan la importancia del tratamiento con estatinas para disminuir los eventos coronarios. Recientemente, varios ensayos destacan la importancia y la eficacia del tratamiento con estos agentes en pacientes con EC clínicamente evidente. Las normas del *Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) recomiendan niveles de LDLc ≤ 1.8 mmol/l en pacientes con riesgo elevado; sin embargo, existen críticas respecto de este punto.

¿Son seguras las dosis altas de estatinas?

El tratamiento intensivo con estatinas requiere mayores dosis y la prescripción de agentes de esta clase más nuevos y potentes. Un metanálisis sobre los efectos de las estatinas sobre el LDLc

demostró que los mayores riesgos son la miositis y las alteraciones en el hepatograma, mientras que la insuficiencia hepática es infrecuente. Un estudio encontró un mayor índice de efectos adversos con insuficiencia hepática persistente relacionados con la dosis en pacientes tratados con 80 mg de atorvastatina versus aquellos que recibieron 10 mg de la droga. No se registraron casos de elevaciones persistentes de la creatina fosfoquinasa (CPK).

La elevación de las enzimas hepáticas puede depender de la dosis o ser idiosincrática. Debe controlarse la función hepática cada 4 a 6 semanas o luego de cualquier cambio en las dosis o la droga. Las elevaciones de las transaminasas hasta 3 veces el límite superior normal no contraindican el inicio o la continuación del tratamiento hipolipemiante; no obstante, estos pacientes deben ser evaluados de cerca. Antes de iniciar el tratamiento hipolipemiante deben controlarse los niveles de CPK y solicitar un estudio ante la sospecha de miositis. El tratamiento debe suspenderse si los niveles de CPK se elevan por encima de 10 veces el límite superior normal. Con aumentos menores deben reducirse las dosis y evaluarse la evolución del paciente. Algunas veces, los síntomas son intolerables pero no se constatan elevaciones de la CPK; no obstante, la terapia también debe suspenderse en estos casos. Cuando se observe toxicidad en el tratamiento con estatinas es beneficioso cambiar por otra droga de la misma clase (pravastatina o rosuvastatina) en dosis menores.

Otras drogas que disminuyen el LDLc

Las resinas fijadoras de los ácidos biliares y los inhibidores de la absorción del colesterol (colestiramina y colestipol) pueden disminuir los niveles de LDLc aproximadamente 15% a 30%. Sin embargo, tienen efectos adversos graves como constipación, distensión abdominal, malabsorción y ciertas interacciones farmacológicas. No se utilizan con frecuencia.

El ezetimibe inhibe la absorción del colesterol en el ribete en cepillo del intestino delgado, disminuye el LDLc entre 15% y 18%, actúa sinérgicamente con las estatinas y reduce 25% más los niveles de LDLc. Puede utilizarse como monoterapia en pacientes que no toleran las estatinas.

¿Cómo y cuánto deben elevarse los niveles de HDLc?

La función del HDLc es transportar el exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado, para su excreción. Los menores niveles de HDLc se asocian con mayor riesgo de EC, en especial en pacientes diabéticos. Los sujetos con bajos niveles de HDLc tienen otros factores de riesgo, como diabetes e hipertensión. Las guías del NCEP/ATP III reconocen que los niveles disminuidos de HDLc aumentan el riesgo de EC, si bien el incremento de estos niveles no es un objetivo principal y no hay recomendaciones de valores a alcanzar, quizá debido a la falta de ensayos diseñados para determinar específicamente los efectos de las drogas sobre el HDLc.

La niacina es la droga de primera línea que eleva los niveles de HDLc en 20% a 35%. Inhibe la captación de apolipoproteína A-I y aumenta los niveles plasmáticos de pre-beta-HDL. El *Coronary Drug Project* demostró una reducción significativa en la mortalidad por infarto de miocardio luego de 5 años de tratamiento en pacientes con antecedentes de este tipo de infarto. Los efectos secundarios incluyen enrojecimiento cutáneo, dispepsia y elevaciones en los niveles de glucemia y ácido úrico.

El tratamiento con fibratos aumenta los niveles de HDLc en 10% a 25% al incrementar la expresión de genes de los receptores hepáticos de apolipoproteína A-I. Dos estudios demostraron la reducción de eventos cardiovasculares en hombres y mujeres asintomáticos con dislipidemia primaria o EC

y aumento de los niveles de HDLc en sujetos tratados con 1 200 mg diarios de gemfibrozil. Otras investigaciones encontraron resultados similares.

Las estatinas aumentan la producción de apolipoproteína A-I y pueden elevar los niveles de HDLc en 2% a 15%. Las mayores elevaciones se observan con rosuvastatina, fluvastatina y simvastatina. Se han realizado estudios en pacientes dislipidémicos tratados en forma combinada con niacina y simvastatina, con excelente respuesta en los niveles de HDLc.

Existen nuevas drogas bajo investigación para elevar los niveles de HDLc, como los inhibidores de la proteína de transferencia del éster colesterolico y activadores de PPAR-alfa.

¿Es beneficioso el tratamiento no farmacológico?

El tratamiento no farmacológico constituye un desafío en la actualidad. El cambio en el estilo de vida es tedioso, lento y difícil de continuar; además, el efecto es reducido. El autor aclara algunos malentendidos al respecto. Las enfermedades cardiovasculares pueden prevenirse o enlentecerse en hasta un 70% de los casos con modificaciones en el estilo de vida. La mortalidad cardiovascular se encuentra en aumento en todo el mundo debido a la epidemia de obesidad, la disminución de la actividad física y la persistencia del hábito de fumar. Los beneficios del ejercicio sobre el perfil lipídico han sido claramente demostrados. Un metanálisis de 52 ensayos realizados durante 12 semanas halló una disminución en los niveles de LDLc del 5% y aumento del 4.6% en el HDLc. La mínima adhesión a la actividad física, con pérdida de 1 000 kcal/semana, se asocia con reducción significativa (2% a 30%) de todas las causas de mortalidad de la población general. Otro metanálisis de 48 ensayos señaló que la rehabilitación cardíaca en base a ejercicio (en pacientes con EC) se relacionó con reducciones significativas de la mortalidad por cualquier causa y de los niveles de colesterol total.

El hábito de fumar aumenta los niveles de triglicéridos y disminuye las concentraciones de HDLc. El abandono del tabaco brinda una reducción del riesgo de evento coronario del 50% luego del primer año y los riesgos se aproximan al de los no fumadores en 10 a 15 años. Los pacientes que dejan de fumar disminuyen el riesgo relativo de mortalidad en 36% en comparación con aquellos que continúan con el hábito.

La obesidad se asocia con niveles menores de HDLc y mayores de triglicéridos. Un metanálisis mostró que la pérdida de cada kilogramo de peso se acompañó de un aumento de 0.006-0.009 mmol/l de HDLc. La disminución de los niveles de LDLc fue aun menor.

El consumo moderado de alcohol incrementa los niveles de HDLc y disminuye en 20% a 45% los eventos cardiovasculares. Sin embargo, estos beneficios no son tales en pacientes con alteraciones hepáticas, hipertensión, tendencia a la adicción, antecedentes familiares de cáncer de colon o de mama.

Existe mucha información respecto del papel que desempeña la dieta en la reducción de los niveles lipídicos. Las grasas saturadas y los ácidos grasos trans elevan los niveles de LDLc. Los mayores aumentos resultan de los ácidos láurico, mirístico y palmítico, que se encuentran en la grasa, la carne y algunos aceites. Asimismo, los ácidos grasos monoinsaturados de la margarina y las papas fritas provocan cambios similares.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat052/07308018.htm

3 - Comparación de los Efectos de Altas (80 mg) versus Bajas (20 mg) Dosis de Simvastatina sobre la Proteína C-Reactiva y las Lipoproteínas en Pacientes con Pruebas Angiográficas de Estrechamiento Coronario

Meredith K, Horne B, Muhlestein J y colaboradores

University of Utah, Salt Lake, EE.UU.

[Comparison of Effects of High (80 mg) Versus Low (20 mg) Dose of Simvastatin on C-Reactive Protein and Lipoprotein in Patients with Angiographic Evidence of Coronary Arterial Narrowing]


American Journal of Cardiology 99(2):149-153, Ene 2007

Los cambios en los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad difirieron significativamente entre los pacientes con enfermedad coronaria estable tratados con simvastatina y placebo, pero no se observó una relación dosis-respuesta cuando se compararon las dosis de 20 mg/día y 80 mg/día.

Actualmente se debate si los beneficios cardiovasculares de las estatinas se deben a los efectos hipolipemiantes (modificación de las lipoproteínas) o a los efectos pleiotrópicos no lipídicos. Además, la naturaleza de la interacción entre los efectos lipídicos y antiinflamatorios no se ha dilucidado completamente. Si bien estudios previos demostraron que diversas estatinas disminuyen los niveles de la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), la relación dosis-respuesta de la simvastatina para reducir este parámetro, en comparación con los efectos hipolipemiantes, no es clara. El objetivo principal de este ensayo fue determinar la existencia de una relación dosis-respuesta para la disminución de la PCR-as, dentro del rango terapéutico usual de la simvastatina en pacientes con enfermedad coronaria (EC) crónica. El objetivo secundario fue determinar el grado de correlación entre los cambios relacionados con el tratamiento en las concentraciones de PCR-as, colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Métodos

El *Effects of Simvastatin on C-reactive Protein* (ESP) fue un estudio realizado a doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos, en el que se evaluó la administración de 2 dosis de simvastatina y placebo. Los regímenes de dosificación diarios comprendieron 20 mg y 80 mg de simvastatina, y placebo. La aleatorización se realizó en una relación 2:2:1, respectivamente. Los criterios de inclusión abarcaron sujetos sometidos a angiografía coronaria electiva, con pruebas de EC estable y nivel inicial de PCR-as > 3 mg/l (nivel relacionado con riesgo cardiovascular elevado). Además de la determinación de la PCR-as se midieron los niveles lipídicos y se realizaron pruebas de función hepática. Se excluyeron los individuos hospitalizados en los 3 meses anteriores con síndrome coronario agudo, los sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria en los 90 días previos o con proceso inflamatorio agudo o crónico. Antes de comenzar la fase de tratamiento aleatorizada y de tipo ciego, los participantes que ya recibían estatinas fueron sometidos a un período de 4 semanas de lavado, seguido por una nueva extracción de muestras de sangre para la determinación de la PCR-as y el perfil lipídico en ayunas, que se tomaron como sus valores iniciales. Luego, los pacientes fueron divididos al azar, a doble ciego, para recibir placebo, 20 mg/día u 80 mg/día de simvastatina. Después de la aleatorización, los participantes recibieron la medicación asignada durante 12 semanas. Las visitas de seguimiento se realizaron en las semanas 2, 4, 8 y 12. En cada consulta se realizó una historia clínica breve con énfasis en los eventos cardiovasculares, los efectos adversos potenciales y las medicaciones concomitantes. También se efectuó un examen físico y se obtuvieron muestras de sangre venosa en ayunas para la determinación de los niveles lipídicos y de PCR-as; las concentraciones de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa se midieron en las semanas 2 y 12.

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

En cuanto a la metodología estadística, el criterio principal de valoración fue el cambio relacionado con la dosis en los niveles de PCR-as a las 12 semanas *versus* los valores iniciales con el placebo y la simvastatina en dosis de 20 mg/día y 80 mg/día. Se utilizó la prueba no paramétrica (Mann-Whitney) para evaluar las diferencias en los puntajes de cambio. En caso de valores no válidos o pérdida a las 12 semanas de las mediciones de PCR-as o de lípidos, se tomó el resultado obtenido a las 8 semanas. Para las variables que no siguieron una distribución normal, se informó la mediana en lugar de la media. El segundo criterio de valoración fue la correlación entre los cambios en las concentraciones de LDLc y el colesterol total y los niveles de PCR-as con la terapia con simvastatina. Las correlaciones se evaluaron con los coeficientes de Spearman.

Resultados

En total, 107 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio, de los cuales 96 completaron la fase de lavado y el período de tratamiento de 12 semanas (grupo placebo, $n = 24$; grupo de simvastatina en dosis de 20 mg, $n = 37$ y grupo de simvastatina en dosis de 80 mg, $n = 35$) y en 89 se dispuso de datos para el análisis de eficacia. No hubo diferencias significativas en las características iniciales de los participantes (edad, sexo, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, hábito de fumar, antecedentes de uso de estatinas, infarto de miocardio y revascularización, los vasos involucrados en la EC y el grado de estenosis, la fracción de eyección, los niveles de PCR y el perfil lipídico).

A las 12 semanas, los niveles de PCR-as fueron significativamente más bajos y similares con las dosis de simvastatina de 20 mg/día (mediana del cambio -0.5 mg/l) y de 80 mg/día (-0.6 mg/l) en comparación con placebo (incremento con una mediana de 1.6 mg/l). Se observó gran variabilidad interindividual, denotada por los amplios intervalos de confianza. La respuesta de la PCR-as difirió por grupo terapéutico con un valor de $p = 0.01$. Para las comparaciones apareadas, los cambios en las concentraciones de PCR-as difirieron sustancialmente entre el grupo tratado con 20 mg de simvastatina y el que recibió placebo (-0.5 mg/l *versus* $+1.6$ mg/l, $p = 0.004$). De modo similar, los cambios en los niveles de PCR-as difirieron significativamente entre el grupo de 80 mg de simvastatina y el grupo placebo (-0.6 mg/l *versus* $+1.6$ mg/l, $p = 0.0025$). Sin embargo, no se hallaron diferencias entre ambos regímenes de simvastatina ($p = 0.82$). Por lo tanto, no se verificó una relación dosis-respuesta para los niveles de PCR-as con el rango de dosis de simvastatina utilizado habitualmente en la clínica (20 a 80 mg/día) en los pacientes con EC estable.

A diferencia de lo observado con los cambios en las concentraciones de PCR-as, hubo una relación dosis-respuesta significativa para los niveles de LDLc, con un valor de $p < 0.001$ para la prueba de tendencias por dosis. La mediana del puntaje de cambio en las concentraciones de LDLc fue de -3.6 mg/dl, -31 mg/dl y -61 mg/dl para placebo, 20 mg y 80 mg de simvastatina, respectivamente. Se encontró una relación dosis-respuesta similar para el colesterol total ($p < 0.001$). La mediana de los puntajes de cambio para este parámetro fue de -1.3 mg/dl, -45 mg/dl y -72.9 mg/dl para placebo, 20 mg y 80 mg de simvastatina, en igual orden. Estas respuestas difirieron sustancialmente entre los grupos con valores de $p < 0.001$. Para las comparaciones apareadas, 20 mg/día de simvastatina difirieron con placebo en los efectos sobre el LDLc y el colesterol total, con disminuciones de 40 a 42 mg/dl en comparación con reducciones de 4 mg/dl (≤ 0.001). La dosis de 80 mg/día de simvastatina disminuyó las concentraciones de LDLc y colesterol total en 66 a 70 mg/dl, lo cual no sólo difirió significativamente con respecto a placebo ($p < 0.001$) sino también con simvastatina en dosis de 20 mg/día ($p < 0.003$). Estos resultados se corroboraron cuando se combinaron las dosis de 20 y 80 mg/día. No se encontró una relación dosis-respuesta para el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad o los triglicéridos.

En cuanto al segundo criterio de valoración (la correlación entre los cambios en la PCR-as y el colesterol total y LDLc), si bien los

valores de PCR-as, LDLc y colesterol total disminuyeron con el tratamiento con simvastatina en comparación con placebo, esencialmente no se produjo una correlación entre las respuestas individuales de la PCR-as y la disminución lipídica. Los coeficientes de correlación de Spearman fueron de sólo 0.09 ($p = 0.44$) para el cambio en los niveles de PCR-as en comparación con el cambio en las concentraciones de LDLc y de 0.13 ($p = 0.23$) para la modificación en los niveles de PCR-as en comparación con el cambio en el colesterol total. Por el contrario, las variaciones en el colesterol total y el LDLc mostraron una correlación alta, con un coeficiente de 0.91 ($p < 0.001$).

Discusión y conclusión

Según los autores, el estudio ESP demuestra que, en los pacientes con EC estable, la actividad antiinflamatoria, reflejada por la disminución de los niveles de PCR-as, está bien establecida con dosis moderadas de una de las estatinas más empleadas, la simvastatina, y que no se incrementó con el aumento de la dosis. Como limitaciones de este ensayo señalan que sólo se evaluó una sola estatina y dos dosis, una dosis baja de inicio y una dosis alta, con lo cual no puede extraerse información acerca del umbral mínimo para la disminución de las concentraciones de PCR-as. La relativamente corta duración del estudio pudo haber impedido el descubrimiento de una relación dosis-respuesta en la disminución de las concentraciones de PCR-as. Por último, se destaca el tamaño relativamente reducido del ensayo.

En conclusión, señalan los expertos, se observó una relación dosis-respuesta significativa entre la simvastatina y la disminución en los niveles de colesterol total y LDLc. Los cambios en los niveles de PCR-as difirieron significativamente entre los grupos de simvastatina y placebo, pero no se verificó una relación dosis-respuesta cuando se compararon las dosis de 20 mg/día y 80 mg/día de simvastatina. Las modificaciones en la PCR-as no se correlacionaron con los cambios en el LDLc.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat052/07508000.htm

4 - Riesgo de Aparición de Fibrilación Auricular en Relación con el Índice de Masa Corporal

Dublin S, French B, Heckbert S y colaboradores

University of Washington, Seattle, EE.UU.

[Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Relation to Body Mass Index]

Archives of Internal Medicine 166(21):2322-2328, Nov 2006

La obesidad determina un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular; esta asociación es más notoria respecto de la fibrilación auricular sostenida.

La fibrilación auricular (FA) afecta a más de 2 millones de personas en los EE.UU., con riesgo de aparición, luego de los 40 años, en 1 de cada 4 individuos. Es causante de morbilidad grave, principalmente relacionada con el incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares; también está asociada con aumento de la mortalidad.

Se sabe que la obesidad, cuya prevalencia se encuentra en aumento, incrementa el riesgo de FA. Por falta de información en los estudios previos, no se pudo determinar si esta relación varía según la duración y persistencia de la FA. Tampoco se conoce el mecanismo por el cual la obesidad incrementaría el riesgo de FA, aunque se ha propuesto que puede deberse al aumento del tamaño de la aurícula izquierda, a la inflamación crónica o a la evolución de otros factores de riesgo o de enfermedad cardiovascular. Ningún estudio evaluó la magnitud de la relación entre FA y los factores de riesgo cardiovascular, como diabetes,

hipertensión y dislipidemia. El objetivo del presente trabajo fue analizar esta relación, de acuerdo con la información de una población proveniente de un estudio de casos y controles sobre aparición inicial de FA.

Métodos

La población del estudio estuvo compuesta por todos los individuos que ingresaron al sistema *Group Health Cooperative* (GHC) de Washington, entre el 1 de octubre de 2001 y el 30 de septiembre de 2002, con diagnóstico de FA por primera vez. Los pacientes con FA perioperatoria fueron incluidos sólo si ésta persistía luego del alta hospitalaria, mientras que fueron excluidos los individuos con FA como parte de una enfermedad terminal. Para el diagnóstico de FA se utilizó la *Classification of Diseases 9*, con sensibilidad y especificidad del 95% y 99%, respectivamente. Los controles fueron seleccionados a partir de un estudio de casos y controles paralelo sobre infarto de miocardio en pacientes con hipertensión arterial tratada y en mujeres posmenopáusicas. La cohorte abarcó individuos de 30 a 84 años que habían visitado el centro de salud, al menos 4 veces antes de la fecha de comienzo del estudio (fecha índice). Fueron excluidos los pacientes con marcapasos, debido a la interferencia que genera en la detección de FA; tampoco participaron quienes no tenían registro del índice de masa corporal (IMC) o aquellos pacientes con bajo peso (IMC < 18.5).

Se revisaron los registros médicos del GHC de cada participante, durante los 19 años posteriores al diagnóstico y, a partir de allí, se recolectó información sobre altura, peso, antecedentes y duración de diabetes, hipertensión, dislipidemia, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad valvular cardíaca, infarto de miocardio, cirugía de puente en las arterias coronarias, angioplastia, angina de pecho, niveles de colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), presión arterial e información sobre fármacos utilizados (a partir de una base de datos de las farmacias del GHC). A través de consultas telefónicas se interrogó a los participantes sobre raza, educación, tabaquismo y alcoholismo previo a la fecha índice. Además, se reunió información de los individuos utilizados como casos, sobre la persistencia de FA y los resultados de los estudios de ecocardiografía posteriores al diagnóstico. En el 41% de los casos faltó información sobre el tamaño de la aurícula izquierda. Para el IMC se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (18.5 a 24.9, normal; 25 a 29.9, sobrepeso; 30 o más, obesidad; 30 a 34.9, obesidad clase I; 35 a 39.9, obesidad clase II; 40 o más, obesidad clase III).

La FA de los casos se clasificó en tres categorías: transitoria, persistente o intermitente y sostenida. La FA transitoria se definió como el episodio único, de 7 días de duración o menos, sin recurrencias al menos por 6 meses; por su parte, la FA persistente o intermitente correspondió a aquella de más de 7 días de duración o con recurrencias, pero con ritmo sinusal durante los 6 meses siguientes; por último, la FA sostenida indica que el paciente tuvo FA durante al menos los 6 meses posteriores al diagnóstico. Se tuvo en cuenta la presencia de diabetes, si figuraba en los registros, y la hipertensión, si el paciente recibía medicación por esta causa el día índice. Los pacientes presentaban enfermedad coronaria en el caso en que se les detectaran antecedentes de infarto miocárdico, revascularización coronaria o angina. A partir de la base de datos y con una estimación de la adhesión del 80%, se calculó si los participantes recibían alguna medicación en la fecha índice.

Los análisis estadísticos se realizaron a partir de las pruebas de chi cuadrado y *t* de Student. También se calculó el logaritmo del nivel de colesterol y la presión arterial con el fin de comparar variables y se utilizó un modelo de regresión múltiple que permitió evaluar el riesgo de aparición de FA según el IMC. Todos los modelos fueron ajustados según edad, sexo y presencia de hipertensión bajo tratamiento. Secundariamente se utilizaron modelos que compararon el riesgo de FA con el peso y la altura. Para analizar si la relación entre IMC y FA variaba según si esta última era transitoria, persistente o sostenida, se realizaron análisis de regresión logarítmica polinómica. Al mismo tiempo, se evaluó la relación entre obesidad y tamaño de la

aurícula izquierda y, por último, qué proporción de los efectos del IMC estaban mediados por los factores de riesgo cardiovasculares, es decir, dislipidemia, diabetes, duración de la diabetes y de la hipertensión, presión arterial sistólica y diastólica, niveles de colesterol total y HDLc.

Resultados

Se seleccionaron 425 casos de aparición de FA en el GHC. El 39% presentaba FA transitoria y 19%, sostenida. En cuatro casos no se dispuso de información sobre la duración de la FA, por lo que el total de casos fue de 421. Uno de los casos seleccionados correspondió a FA perioperatoria, que se mantuvo luego del alta. Se seleccionaron 707 controles.

La presencia de diabetes y dislipidemia fue más frecuente en la población de casos que en los controles; lo mismo sucedió con la presencia de enfermedad valvular cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y claudicación intermitente, mientras que el antecedente de alcoholismo se distribuyó en igual proporción entre ambos grupos.

En general, los pacientes con FA sostenida fueron mayores que aquellos con FA transitoria o intermitente y, a la vez, con mayor frecuencia presentaron hipertensión, diabetes, dislipidemia, enfermedad cardíaca valvular e insuficiencia cardíaca congestiva, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los controles con peso normal en general correspondieron a mujeres, mayores en edad que aquellos con sobrepeso u obesidad. La prevalencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia fue mayor en individuos con mayor IMC; estos últimos también se asociaron con niveles elevados de presión arterial sistólica y menores niveles de HDLc. Estas observaciones fueron constantes al ajustar según el sexo y la edad.

El riesgo de aparición de FA fue superior en individuos con mayor IMC ($p = 0.002$ para la tendencia entre categorías). En participantes obesos (IMC ≥ 30), el *odds ratio* (OR) comparado con sujetos de IMC normal fue de 1.37 (intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.97-1.94), ajustado según edad, sexo e hipertensión tratada. En promedio, el incremento de 1 unidad en el IMC se asoció con 3% de aumento de riesgo de FA (1% a 5%; $p < 0.001$). Al ajustar los resultados según posibles variables que podrían modificarlos, como el uso de betabloqueantes en la fecha índice, la estimación del riesgo se mantuvo constante.

La altura y el peso mostraron una asociación fuerte con el riesgo de FA ($p < 0.01$, para la tendencia entre cuartiles especificados por sexo). Según la altura, el OR ajustado para FA, al comparar el cuarto cuartil con el primero, fue de 1.87 (IC: 1.25-2.81) y, según el peso, el OR fue de 1.38 (IC: 0.94-2.03).

La asociación entre IMC y el riesgo de FA sostenida fue más fuerte que aquella con FA transitoria ($p = 0.04$ al comparar las tres clases). Este resultado no se modificó al realizar ajustes según el uso de betabloqueantes o antiarrítmicos luego de la aparición de la FA.

La relación entre IMC y FA fue más fuerte en individuos con diabetes que sin ella, mientras que los participantes con hipertensión y los menores de 70 años también mostraron mayor riesgo de FA, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Al realizar los análisis según el modelo de base (ajustado según edad, sexo e hipertensión tratada), con el agregado de la presencia o no de diabetes, la asociación entre IMC y riesgo de FA se atenuó: el coeficiente de regresión disminuyó 16% y el OR por incremento de unidad de IMC se redujo de 1.034 (IC: 1.014-1.054) a 1.028 (IC: 1.008-1.049). Al considerar en los análisis otros posibles mediadores, como duración de la diabetes e hipertensión, presencia de dislipidemia bajo tratamiento, presión arterial sistólica y diastólica, niveles de colesterol total y HDLc y enfermedad coronaria, la asociación entre IMC y riesgo de FA no disminuyó.

En los casos con FA, aquellos con incremento del IMC mostraron aumento del tamaño de la aurícula izquierda, mientras que entre aquellos con IMC normal, el 49% mostró un tamaño de aurícula izquierda normal. Sólo el 23% de los casos con sobrepeso u obesidad tenían una aurícula izquierda de

tamaño normal ($p = 0.001$). El OR para la asociación entre el incremento del IMC y el aumento de tamaño de la aurícula izquierda fue de 3.1 (IC: 1.5-6.1).

Discusión

En el presente estudio, cada incremento en 1 unidad del IMC se asoció con aumento del 3% de riesgo de aparición inicial de FA (IC: 1%-5%), lo cual es coherente con estudios previos. Según los autores, éste es el primer trabajo que investiga si el riesgo de FA difiere para cada categoría de esta alteración. Los resultados muestran que la asociación entre IMC y riesgo de FA fue más fuerte para la FA sostenida que para la de tipo intermitente o la transitoria. En promedio, cada incremento de unidad de IMC se asoció con 7% de aumento de riesgo de FA sostenida, 4% de FA intermitente y 1% de FA transitoria.

Una explicación para esta diferencia residiría en que la obesidad ayuda a mantener la FA una vez que ésta se ha iniciado. Esta idea se basa en estudios que mostraron que el incremento de los niveles de proteína C-reactiva –en mayor cantidad en individuos obesos– se encuentra más asociado con FA persistente que paroxística y, a su vez, disminuye la eficacia de la cardioversión de pacientes con FA.

Este ensayo también es el primero en investigar si la asociación entre obesidad y FA se encuentra mediada por los factores de riesgo cardiovascular. Se demostró que, en parte, la diabetes media esta asociación a través de un mecanismo poco claro, pero que podría relacionarse con el incremento de la proteína C-reactiva. Además, la diabetes conduce a la fibrosis miocárdica y la disfunción diastólica, que determinarían el aumento del tamaño de la aurícula izquierda y, a su vez, incrementarían el riesgo de aparición inicial de FA.

La asociación entre IMC y riesgo de FA no se debilitó al agregar al modelo de análisis otros factores como dislipidemias, nivel de colesterol total y HDLc y presión arterial, lo que sugiere que estos parámetros no mediarían la relación entre el riesgo de FA y la obesidad. El incremento del IMC también se asoció con aumento del tamaño de la aurícula izquierda, que podría ser un posible mediador de la asociación, dado que permitiría la formación y propagación de un circuito eléctrico de reentrada. Según los autores, es necesario realizar investigaciones adicionales que permitan comprender el mecanismo por el cual el agrandamiento de la aurícula izquierda y la inflamación sistémica aumentarían el riesgo de FA.

Este estudio cuenta con varias limitaciones: en primer lugar, sólo se identificaron pacientes con FA que buscaron atención médica y, en consecuencia, quedaron casos de FA transitoria y asintomática sin identificar; en segundo lugar, es posible que haya algún factor aún no detectado, que sea responsable de la relación entre IMC y riesgo de FA. En tercer lugar, no se pudieron examinar otros mecanismos posibles como responsables de la asociación, debido a falta de información sobre registros ecocardiográficos y niveles de proteína C-reactiva. Además, en muchos casos, es posible que la ecocardiografía sea posterior a la aparición de FA, por lo que el agrandamiento de la aurícula izquierda sería consecuencia de la FA y no un precursor. Por último, debido a que el método que se utilizó para analizar otros posibles mediadores es limitado, se podría haber subestimado la importancia de esos factores.

En conclusión, señalan los expertos, los resultados del estudio sugieren que en individuos obesos se debe sospechar la presencia de FA. Si en estudios futuros pudiera confirmarse que el aumento del riesgo está particularmente relacionado con la FA sostenida, debería considerarse para estos individuos una anticoagulación más intensiva. También debe tenerse en cuenta, señalan los expertos, que las medidas no farmacológicas, como el ejercicio y el cambio de la dieta, podrían ser beneficiosas si logra demostrarse que la disminución de peso reduce el riesgo de aparición de FA.

5 - Los Efectos de la Adiponectina sobre el Sistema Cardiovascular

Hopkins T, Ouchi N, Shibata R, Walsh K

Molecular Cardiology/Whitaker Cardiovascular Institute, Boston University School of Medicine, Boston, EE.UU.

[*Adiponectin Actions in the Cardiovascular System*]

Cardiovascular Research 74(1):11-18, Abr 2007

La adiponectina, una hormona sintetizada por los adipocitos, desempeña un papel importante en la protección contra la resistencia a la insulina, la aparición de diabetes mellitus tipo 2, la aterogénesis y la proliferación de los miocitos.

La obesidad se asocia con la patogénesis de la enfermedad cardiovascular, la diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y la hipertensión arterial (HTA). Las investigaciones más recientes demostraron que el tejido adiposo no sólo cumple la función de almacenar energía, sino que se comporta como un órgano endocrino mediante la secreción de adipocinas. Estas moléculas favorecen la aparición de los trastornos clínicos vinculados con la obesidad, debido a su capacidad para modular diversos procesos inflamatorios y metabólicos, y se constató que sus niveles plasmáticos están aumentados en las personas con peso corporal excesivo. Por el contrario, la adiponectina, también sintetizada por los adipocitos, posee efecto antiinflamatorio, y se halló que el descenso de su concentración en sangre, en las personas obesas, se vincularía con la resistencia a la insulina y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

La adiponectina, también denominada ACRO30 o AdipoQ, representa hasta el 0.01% de las proteínas plasmáticas. En su forma monomérica es capaz de agregarse en diversos polímeros o bien, mediante proteólisis, generar fragmentos de su dominio globular; se propuso que estas distintas formas biológicas de la adiponectina ejercerían efectos diferenciales de señalización en el sistema cardiovascular.

La presente revisión se centra en las acciones de la adiponectina sobre ese sistema, en relación con los trastornos inducidos por la obesidad.

Estudios epidemiológicos

Numerosos estudios epidemiológicos examinaron el papel de la adiponectina en la obesidad, la DBT2 y la ECV.

Los niveles plasmáticos de adiponectina oscilan normalmente entre 3 $\mu\text{g/ml}$ y 30 $\mu\text{g/ml}$, pero se encuentran notablemente reducidos en los individuos obesos. Los niveles de adiponectina se correlacionan de manera inversa con el porcentaje de grasa corporal, la relación cintura-cadera y la grasa intraabdominal.

De modo similar, los enfermos con DBT2 muestran valores más bajos de la proteína mencionada, en relación con los controles no diabéticos, con igual índice de masa corporal. Además, otros estudios sugirieron que el descenso de los niveles de adiponectina constituye un factor de predisposición para la aparición de resistencia a la insulina y DBT2.

Los resultados de los trabajos referentes al papel de la adiponectina en la presentación de la ECV, son contradictorios; mientras algunos investigadores hallaron que los niveles plasmáticos más elevados de esa proteína se asocian con menor riesgo de infarto de miocardio o de coronariopatía, especialmente en los varones, otros estudios epidemiológicos recientes no confirmaron esa relación. Por otra parte, se estableció que los valores bajos de adiponectina se relacionan con la progresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en los pacientes con HTA y disfunción diastólica de ese ventrículo. En los individuos con insuficiencia cardíaca crónica, el incremento de la concentración plasmática de adiponectina se asocia con peor pronóstico, hallazgo paradójico, posiblemente debido a que el adelgazamiento en la etapa final de la enfermedad es un importante predictor de mortalidad.

Estudios funcionales relativos a la adiponectina

Una cantidad de investigaciones en cultivos celulares y en modelos animales demostraron que los niveles reducidos de adiponectina están implicados en la fisiopatología de la diabetes, las alteraciones de la microcirculación y de la macrocirculación y la enfermedad cardíaca.

Metabolismo de la glucosa

Algunos trabajos en ratones mostraron que la adiponectina disminuye la concentración plasmática de glucosa, independientemente de los niveles de insulina, hecho que sugiere que esa proteína es importante en relación con la sensibilidad a la insulina. Además, la administración de adiponectina aumenta la oxidación de ácidos grasos en el tejido muscular, lo que resulta en la reducción de estos últimos, de los triglicéridos y de la glucosa, en plasma. Los estudios realizados en ratones carentes del gen para la síntesis de adiponectina confirmaron que esa molécula brinda protección contra la resistencia a la insulina, pero esa relación puede ser modificada por la expresión de otros *loci* aún desconocidos.

La adiponectina regula el metabolismo de la glucosa, al menos en parte, al estimular la fosforilación y la activación de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK), en el músculo esquelético, el hígado y los adipocitos. Esta enzima actúa como una señal a nivel celular, y promueve la captación y utilización intracelular de la glucosa, así como la oxidación de los ácidos grasos. Se considera que la activación de la AMPK depende de la unión de la adiponectina con los receptores AdipoR1 y AdipoR2, presentes en la superficie celular, aunque debe aún definirse la participación de otros receptores identificados recientemente.

Aterosclerosis

Las pruebas crecientes aportadas por modelos experimentales de enfermedad indican que la adiponectina desempeña una función fundamental en la manifestación de la aterosclerosis.

En relación con el proceso de formación de los macrófagos «espumosos», varios estudios *in vitro* demostraron que la adiponectina regula diversos pasos de ese proceso: reduce la unión de los monocitos a la pared endotelial, la expresión de moléculas de adhesión y la secreción de citoquinas proinflamatorias; también inhibe la transformación de los macrófagos en células «espumosas», y la producción del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) por parte de ellas, posiblemente por inhibición de la activación del factor de transcripción nuclear-kappaB (NF-kB). Finalmente, la adiponectina aumenta la expresión de la citoquina antiinflamatoria, interleuquina 10 (IL-10) y del inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1.

Los estudios *in vivo* revelaron que la estimulación de la expresión celular de adiponectina, mediada por adenovirus, reduce la formación de lesiones en un modelo de aterosclerosis en ratones. Dicho hallazgo se acompañó de cambios en los sistemas de señalización de la inflamación, concordantes con los descritos en los estudios *in vitro*.

Angiogénesis y función endotelial

La obesidad y la diabetes se asocian con disfunción endotelial; diversos estudios sugirieron que la adiponectina tiene efectos protectores de la función vascular.

Se demostró que la activación de la AMPK en las células endoteliales, mediada por la adiponectina, es importante para el funcionamiento vascular y la angiogénesis. La proteína mencionada estimula la producción de óxido nítrico a través de la activación de la sintasa respectiva, de modo que promueve la vasodilatación. Algunos experimentos en ratones incapaces de expresar la adiponectina, mostraron alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio en esos animales.

La adiponectina tiene acción antiapoptótica sobre las células endoteliales, la cual sería mediada por la AMPK. Se informó que la fracción globular de la proteína inhibe la apoptosis inducida por la angiotensina II en las células vasculares humanas.

Finalmente, se dispone de algunas pruebas acerca de la capacidad de la adiponectina para promover la angiogénesis. *In vitro*, esa proteína estimula la migración y la diferenciación

endoteliales en estructuras capilares e, *in vivo*, promueve el crecimiento de los vasos sanguíneos en tejidos implantados, en ratones.

Remodelación vascular

La adiponectina puede modular el crecimiento de las células musculares lisas durante el proceso de lesión vascular. La inhibición de la proliferación del músculo liso puede deberse a su capacidad para unirse con diversos factores de crecimiento, lo que resultaría en interferencia de la unión de estos últimos con los receptores celulares que median la respuesta celular. Los resultados de algunos estudios *in vivo* sustentan esta hipótesis, ya que los ratones genéticamente incapaces de producir adiponectina muestran hiperplasia de la íntima y proliferación de las células musculares lisas, luego de una lesión vascular, mientras que en esos animales, con expresión de adiponectina mediada por adenovirus, el engrosamiento de la íntima es mucho menor.

Miocardiopatía hipertrófica

Las investigaciones recientes en modelos animales mostraron que la adiponectina modifica la remodelación del miocardio y es capaz de inhibir el crecimiento anormal muscular. En respuesta a la sobrecarga de presión, debido a estenosis aórtica, se observó hipertrofia cardíaca concéntrica y aumento de la mortalidad en ratones incapaces de sintetizar adiponectina.

Los efectos de la proteína en estudio sobre la hipertrofia cardíaca pueden atribuirse a la regulación de las señales de crecimiento intracelulares, incluidas aquellas desencadenadas por la activación de la AMPK. Se demostró que la fosforilación de esta última quinasa inhibe la síntesis proteica en los miocitos cardíacos.

Lesión miocárdica debida a reperusión posterior a la isquemia

Las pruebas que indican que la adiponectina puede dar protección al miocardio isquémico, incluyen la demostración de su capacidad para inhibir la apoptosis de los miocitos y los fibroblastos cardíacos, en experimentos *in vitro*, así como la inducción de infartos más extensos en modelos animales cuyo gen para la síntesis de adiponectina fue inactivado, o la reducción de tamaño de la lesión en aquellos a los cuales se administró adiponectina antes o durante el período de isquemia.

Si bien no se aclara aún el papel de la activación de la AMPK en el contexto de las lesiones durante la restitución del flujo sanguíneo, posterior a isquemia miocárdica, el efecto protector de la adiponectina posiblemente sea mediado por la activación de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

Ambas vías de señalización celulares serían independientes entre sí, de modo que se propuso que la adiponectina ejercería acción antiinflamatoria, mediada por la COX-2, y antiapoptótica, a través de la AMPK.

Conclusiones

La adiponectina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo, que exhibe diversas propiedades protectoras del músculo cardíaco y las paredes vasculares. A nivel de los vasos sanguíneos, participa de la homeostasis vascular al regular diversos sistemas de señalización de la función endotelial y de la respuesta inflamatoria. Sobre los miocitos, la adiponectina modula los procesos de apoptosis y crecimiento celulares, y el metabolismo de la energía. Tales efectos serían mediados a través de la activación de las vías de la AMPK y de la COX-2.

Las investigaciones futuras acerca de las distintas formas biológicamente activas de la adiponectina, así como de sus receptores, permitirá comprender mejor el papel de la obesidad en la fisiopatología de las afecciones cardiovasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07704001.htm

6 - La Manifestación de Insuficiencia Cardíaca en los Pacientes con Angina de Pecho Estable

Sutton G, Otterstad J, Poole-Wilson P

Vestfold Hospital, Toensberg, Noruega; Imperial College London, Londres, Reino Unido

[The Development of Heart Failure in Patients with Stable Angina Pectoris]

European Journal of Heart Failure 9(3):234-242, Mar 2007

La incidencia de insuficiencia cardíaca es muy baja entre las personas con angina de pecho estable, en quienes el infarto agudo de miocardio es el factor de predisposición más importante, mientras que el tratamiento con nifedipina de acción prolongada reduciría el riesgo de esa evolución clínica.

La insuficiencia cardíaca (IC) es infrecuente como manifestación inicial de la aterosclerosis coronaria; sin embargo, la cardiopatía isquémica es la causa principal de IC en la población general.

Se notificaron casos de IC en pacientes con hipertensión arterial o coronariopatía asintomática, y también luego de un síndrome coronario agudo, pero se dispone de escasa información respecto de su manifestación en las personas con angina de pecho estable. A pesar de la existencia del concepto de que los episodios repetidos e intermitentes de isquemia miocárdica pueden resultar en alteración de la función ventricular izquierda y, finalmente, en IC, no se dispone de estudios que demuestren cambios clínicos importantes debido a la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en los pacientes con angina de pecho estable.

El ensayo clínico ACTION incluyó un extenso número de pacientes con angina de pecho estable, los cuales recibieron seguimiento durante 4.9 años, en promedio, por lo cual representó una oportunidad única para examinar aquellas características de los participantes y los posibles eventos clínicos relacionados con la aparición de IC, definida como uno de los criterios de valoración del estudio. Las conclusiones de los autores al respecto, constituyen el motivo del presente trabajo.

Metodología

Diseño del ensayo ACTION

En resumen, 7 665 pacientes mayores de 35 años, con diagnóstico de angina de pecho estable e indicación de tratamiento, fueron asignados de manera aleatoria para recibir nifedipina de acción prolongada ($n = 3\ 825$) o placebo ($n = 3\ 840$), además de la medicación previa al ingreso en el estudio. La etiología de la angina de pecho debía haberse confirmado mediante angiografía coronaria, el antecedente documentado de infarto agudo de miocardio (IAM), resultados anormales en el electrocardiograma durante la prueba de esfuerzo o estudio positivo de perfusión miocárdica con talio. Se excluyeron los enfermos cuya FEVI fuera inferior al 40%, presentarían signos o síntomas de IC moderada o grave o recibirían tratamiento previo con diuréticos, solos o en combinación con algún inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), a causa de su IC.

Valoración de la aparición de IC

Los investigadores documentaron la aparición de cualquier evento cardiovascular durante el período de seguimiento y, en los casos graves, se requirió la notificación de toda la información clínica y de las pruebas realizadas a los participantes. A partir de esos datos, un comité de evaluación, cegado al tratamiento asignado a los enfermos, juzgó la aparición de IC. La definición de IC de reciente comienzo incluyó los siguientes criterios: síntomas o signos clínicos compatibles con tal diagnóstico, requerimiento de internación o medicación para su tratamiento o alteración de la función del ventrículo izquierdo.

Con fines de comparación estadística, por cada caso de IC reciente, los investigadores seleccionaron dos pacientes del mismo centro, incluidos en el estudio, pero que no presentarían IC en el mismo punto temporal que el caso examinado.

Factores de precipitación de la IC

Los posibles factores cardíacos de precipitación de la IC evaluados fueron: el IAM, las intervenciones de revascularización coronaria, la angina de pecho que requiriera internación y la fibrilación auricular o irregularidad del pulso.

También se examinaron otros eventos predisponentes adicionales, especialmente si tuvieron lugar dentro de la semana anterior a la aparición de IC: el accidente cerebrovascular, el edema periférico, la realización de angiografía coronaria, la cirugía de revascularización arterial periférica, la hipertensión arterial inadecuadamente controlada, los episodios de infección importante (no cardíaca) y el comienzo o la suspensión de medicación cardiovascular.

Resultados

De los 7 665 pacientes que ingresaron al ensayo clínico, 207 presentaron IC (2.7%), durante el período de seguimiento. La tasa de incidencia de IC fue 0.55 casos por cada 100 años-paciente.

Comparación de las características iniciales de los sujetos

Los análisis estadísticos indicaron asociación significativa entre la IC reciente y la edad más avanzada de los enfermos, la FEVI más reducida y los antecedentes de IC, anemia o diabetes mellitus, variables que constituyeron factores de predicción independiente ($p < 0.001$). Otros factores relacionados con la aparición de IC incluyeron el antecedente de hipertensión arterial (HTA), coronariopatía, enfermedad vascular periférica o fibrilación auricular y la elevación de la creatinemia.

Por el contrario, la asignación al tratamiento con nifedipina constituyó una variable de predicción independiente, significativa, de reducción de la incidencia de IC (índice de riesgo [HR] 0.74, $p = 0.03$).

Eventos clínicos y hallazgos del examen físico o de laboratorio vinculados con la aparición de IC

Se determinó la presencia de algún factor de precipitación de la IC en 186 de los 207 casos nuevos (90%), notificados durante el presente estudio. La manifestación de la IC fue precedida, en un lapso variable, por algún evento o intervención cardíacos en 155 casos, por una infección grave (no cardíaca) en 19 pacientes y por incremento repentino de la HTA en 12 participantes.

Al comparar la prevalencia de los eventos clínicos o procedimientos cardíacos que precipitaron la IC, entre los 207 casos y los 414 controles, se observó que el IAM, la angina de pecho grave, las intervenciones de revascularización coronaria, la fibrilación auricular y el pulso irregular, durante la semana anterior al comienzo de las manifestaciones de IC, fueron más frecuentes entre los casos.

El IAM incrementó más de 100 veces el riesgo de presentación de IC, dentro de la primera semana siguiente. El incremento repentino de la presión arterial y los episodios de infección grave se tradujeron en riesgo 7.3 veces y 11 veces mayor de IC, respectivamente.

En relación con los parámetros fisiológicos controlados durante el seguimiento, la detección de frecuencia cardíaca más elevada, de hiperglucemia y de concentraciones plasmáticas de hemoglobina más bajas (en los varones) fue más habitual en quienes presentaron IC de reciente comienzo ($p < 0.001$). En esos pacientes se constató también aumento más frecuente de la presión arterial sistólica ($p = 0.02$), no así de la diastólica. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las demás variables fisiológicas o de laboratorio consideradas, excepto en los valores de natremia, que fueron levemente inferiores en los sujetos que presentaron IC ($p = 0.01$).

Cambios en la farmacoterapia previos a la aparición de IC

Aunque los cambios en las indicaciones terapéuticas durante la semana previa a la manifestación de IC fueron muy poco frecuentes para permitir un análisis estadístico apropiado, hubo tendencia al riesgo incrementado al suspender los bloqueantes de los canales de calcio y al iniciar el tratamiento con algún IECA, un bloqueante de los receptores de angiotensina o un diurético.

Comparación entre los participantes que recibieron nifedipina o placebo

La administración de nifedipina redujo la incidencia de IC en 29% ($p = 0.015$). Este efecto fue más notorio en los individuos que recibían tratamiento simultáneo con un IECA o un bloqueante de los receptores de angiotensina.

Discusión y conclusiones

El ensayo clínico *ACTION* permitió evaluar la historia natural de la angina de pecho estable en gran número de personas y determinar la incidencia de IC en esa población.

De acuerdo con los hallazgos de ese trabajo, la presentación de IC es inusual en los enfermos con angina de pecho estable, ya que sólo se diagnosticó en 2.7% de los participantes del estudio, evaluados durante 4.9 años, en promedio. Otras manifestaciones de enfermedad cardiovascular, como el accidente cerebrovascular o el IAM, también fueron infrecuentes en tales pacientes.

Los sujetos que manifestaron signos o síntomas de IC durante el período de seguimiento fueron a aquellos más añosos, con antecedente de IC leve previa, FEVI más reducida o fibrilación auricular; la HTA sistólica y la diabetes mellitus se asociaron también con mayor riesgo de aparición de IC.

En concordancia con investigaciones previas, los síndromes coronarios agudos y la fibrilación auricular paroxística aumentaron la incidencia de IC, posiblemente debido a su efecto perjudicial sobre la función del ventrículo izquierdo. Por su parte, la IC posterior a los procedimientos de revascularización coronaria podría ser secundaria a lesión miocárdica durante la realización de las intervenciones, de manera similar a la isquemia aguda.

Resultado intrigante la manifestación de IC en un pequeño grupo de pacientes (52 sujetos, 25% de los participantes con ese resultado clínico o 0.7% de todos los incluidos en el estudio), en quienes no se identificó ningún evento o intervención cardíacos predisponente. No fue posible evaluar la hipótesis de que tales sujetos sufrieran isquemia miocárdica más persistente, mientras que el incremento repentino de la presión arterial y algún episodio de infección grave no se sustentaron como explicaciones alternativas ya que antecedieron la IC en 1 semana, en sólo 1 caso y en 5 casos, respectivamente.

Un hallazgo importante del ensayo *ACTION* fue el descenso de la incidencia de IC en los individuos con angina de pecho estable tratados con nifedipina, en comparación con aquellos que recibieron un placebo. De acuerdo con los autores de este artículo, ningún estudio informó un resultado similar con la administración de un bloqueante de los canales de calcio. Es posible que la utilización de criterios de diagnóstico de la IC más estrictos sea parcialmente responsable de la incidencia notificada en este trabajo, ya que otras publicaciones consideraron suficiente la aparición de edema periférico, un efecto secundario habitual de la nifedipina. Explicaciones alternativas incluyen la reducción de los episodios de isquemia, con preservación de mayor número de miocitos, y el descenso de la presión arterial.

En conclusión, la IC es infrecuente en los enfermos con angina de pecho estable. La población más vulnerable incluye las personas de edad más avanzada, con antecedente de diabetes mellitus, HTA, arteriopatía periférica, angina de pecho grave o deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo. La aparición de IC es sumamente inusual en ausencia de algún factor de precipitación, los más frecuentes de los cuales son el IAM, la fibrilación auricular y el empeoramiento de la angina de pecho. Finalmente, la nifedipina reduce la incidencia de IC en los sujetos con angina de pecho estable, posiblemente debido a sus efectos antianginoso y antihipertensivo.

7 - La Lipoproteína (a) como Factor de Riesgo Asociado con la Cardiopatía Isquémica: Estudio Ouro Preto

Carlos Cândido AP, Ferreira S, Machado-Coelho GL

Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Brasil

[Lipoprotein (a) as a Risk Factor Associated with Ischemic Heart Disease: Ouro Preto Study]

Atherosclerosis 191(2):454-459, Abr 2007

Los niveles de lipoproteína (a) se correlacionan con la presencia de signos de cardiopatía isquémica y con otros factores de riesgo cardiovascular, como la edad y ciertos parámetros del metabolismo lipídico.

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados, fundamentalmente debido a infarto agudo de miocardio (IAM) y accidente cerebrovascular (ACV).

En Brasil, constituye la causa más importante de muerte para las personas de ambos sexos, en todo el país.

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (sexo masculino, edad más avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad) no siempre explican la manifestación de eventos cardiovasculares, por lo que existe interés creciente en definir la repercusión de otros factores de predicción señalados más recientemente, como la hipertrigliceridemia, la presencia de cierta clase de moléculas de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), la homocisteína y la lipoproteína (a) [Lp(a)].

Algunos trabajos afirmaron la importancia clínica de la Lp(a) en los procesos de fibrinólisis y aterogénesis. Aunque las funciones fisiológicas y los mecanismos por los cuales dicha molécula promueve la aterosclerosis no se conocen en profundidad, su estructura lipoproteica parece constituir un factor fundamental; su componente lipídico, semejante a las partículas de LDL, induce la acumulación de colesterol en las placas de ateroma, mientras que la porción Apo(a) inhibiría la fibrinólisis de manera competitiva, debido a su similitud estructural con el plasminógeno.

Además, se halló correlación entre los niveles de Lp(a) y la presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DBT) y dislipidemia.

El objetivo de los autores fue evaluar la asociación entre los valores plasmáticos de Lp(a) y la presencia de signos de cardiopatía isquémica (CI), así como su relación con otros factores de riesgo cardiovasculares, en una cohorte de la población general de Brasil.

Materiales y método

En el presente estudio, de tipo transversal, se seleccionaron de modo aleatorio 930 hogares de la ciudad de Ouro Preto, en el sudeste de Brasil.

En cada una de las viviendas, una sola persona mayor de 15 años fue invitada a responder un cuestionario especialmente creado para el estudio; se midió su presión arterial y se la citó a concurrir al centro de atención sanitaria de la Universidad Federal de Ouro Preto, donde se obtendrían muestras de sangre y un registro electrocardiográfico, y se medirían los siguientes parámetros antropométricos: índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura y de cadera, relación cintura-cadera y porcentaje de grasa corporal, mediante impedancia bioeléctrica.

El cuestionario incluyó preguntas relativas a las variables demográficas, condiciones socioeconómicas y los hábitos personales (tabaquismo, consumo de alcohol y sedentarismo). Aquellos pacientes con hallazgos electrocardiográficos compatibles con CI, realizaron además una prueba de esfuerzo.

De acuerdo con los criterios de la IV Normativa Brasileña, la presión arterial se clasificó como normal o limitrofe, y la hipertensión, como leve, moderada o grave.

Resultados

La muestra total del estudio (n = 400) incluyó 73.5% de mujeres y 26.5% de varones, con edad promedio de 45 años \pm 17 años.

El valor mediano de Lp(a) correspondió a 18.11 mg/dl, con un promedio \pm desviación estándar (DE) de 31.18 mg/dl \pm 33.56 mg/dl.

Al correlacionar los niveles de Lp(a) con las variables demográficas especificadas en el cuestionario, no se halló ninguna diferencia significativa en relación con el sexo, pero hubo variación importante según la edad: los individuos mayores de 60 años presentaron valores significativamente más elevados de Lp(a) que aquellos con edad entre 15 y 39 años ($p = 0.041$), mientras que las personas del grupo etario entre 40 y 59 años mostraron cifras limítrofes.

El antecedente de tabaquismo no repercutió sobre los valores de la lipoproteína en estudio.

Otros análisis univariados indicaron valores plasmáticos más elevados de LDLc, así como de colesterol total, en presencia de niveles aumentados de Lp(a) ($p = 0.008$ y 0.003 , respectivamente). Por el contrario, no se halló asociación entre este último parámetro y las determinaciones de la glucemia en ayunas o del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Los investigadores no encontraron ninguna asociación entre la concentración de Lp(a) y el IMC, la circunferencia de cintura o la relación cintura-cadera, pero sí entre la primera variable y la cantidad de grasa corporal, determinada mediante impedancia bioeléctrica (37.35 mg/dl, en promedio, en los individuos obesos, en comparación con 26.02 mg/dl y 22.18 mg/dl en los sujetos con peso bajo y normal, respectivamente; $p = 0.002$).

Respecto de las variables clínicas, las determinaciones de Lp(a) no variaron significativamente en relación con las cifras de presión arterial sistólica o diastólica. Sin embargo, los individuos con CI mostraron valores más elevados de Lp(a) (promedio de 44.81 mg/dl, intervalo de confianza [IC] del 95%: 31.61-58.02, $p = 0.03$), en comparación con las personas sin signos electrocardiográficos ni síntomas clínicos de isquemia miocárdica (29.92 mg/dl en promedio, IC 95%: 26.53-33.30).

Por otra parte, los niveles de Lp(a) variaron en función de la puntuación de riesgo cardiovascular de Framingham ($p = 0.003$), pero no constituyeron un predictor de riesgo independiente dado que se observó interacción entre la presencia de isquemia coronaria, la edad y la concentración plasmática de colesterol, así como entre el sexo y la edad.

En los participantes sin signos de CI, cuanto mayores eran los valores de colesterol en plasma, más elevados fueron los niveles de Lp(a), independientemente de la edad. A su vez, en los individuos con CI mayores de 60 años, la concentración de Lp(a) disminuyó al incrementarse los valores de colesterol total, tendencia que no se observó en los sujetos entre 40 y 59 años.

Además, si bien las determinaciones de la Lp(a) no variaron notablemente en función de la edad, en las personas sin CI, los varones mayores de 60 años, así como las mujeres entre 40 y 59 años, mostraron cifras comparativamente más elevadas.

Discusión

En el presente estudio, basado en la población general de una región de Brasil, la concentración promedio de Lp(a) fue similar a la notificada en los habitantes de otros países.

Los investigadores hallaron una asociación estadísticamente significativa entre los valores de lipoproteína (a) y la edad, los niveles de LDLc y colesterol total, la grasa corporal y la presencia de signos de CI. Sin embargo, a diferencia de otras publicaciones, no hubo relación entre las determinaciones de Lp(a) y los demás parámetros del perfil lipídico, hecho que podría deberse a la baja prevalencia de hipertrigliceridemia en la cohorte en estudio.

Algunos autores afirman que la presencia de niveles aumentados de Lp(a) constituye un factor de riesgo para la manifestación de coronariopatía en los enfermos con diabetes mellitus. En el presente trabajo, los individuos diabéticos no mostraron concentraciones más elevadas de Lp(a), que aquellos

sin antecedente de DBT, aunque los autores mencionan que la glucemia se examinó en una sola ocasión.

Tampoco se halló correlación entre la obesidad, definida según el IMC, y la lipoproteína en estudio.

La importancia de este hallazgo se relaciona con el hecho de que la localización del tejido graso en exceso, más que la masa corporal total, ha sido vinculada con la alteración del metabolismo lipídico. No obstante, en el presente trabajo no hubo relación entre la circunferencia de la cintura y el nivel de Lp(a).

En concordancia con otros estudios, ni la presión arterial sistólica o diastólica ni el antecedente de tabaquismo se relacionaron con la concentración de Lp(a).

En la cohorte descrita, el nivel de Lp(a) fue significativamente mayor en las personas con hallazgos electrocardiográficos compatibles con CI, que en aquellas sin tales signos. Los autores de un estudio prospectivo, que incluyó 118 varones, con edad entre 56 y 77 años y diagnóstico de coronariopatía (definida como IAM previo, angina de pecho o alteraciones importantes en el electrocardiograma), refirieron que la Lp(a) mostró valores significativamente más elevados en tales sujetos que en un grupo de personas sin esos antecedentes. Ese trabajo concluyó que la Lp(a) es un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos coronarios.

Otras investigaciones recientes afirmaron que la Lp(a) es también un indicador de riesgo independiente para el ACV, la muerte debida a enfermedad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas.

A pesar de que este estudio halló asociación de la Lp(a) con la puntuación de riesgo cardiovascular de Framingham, los análisis multivariados demostraron que no se comportó como variable de predicción independiente.

Conclusiones

De acuerdo con los hallazgos de este estudio, sus autores concluyen que los niveles de Lp(a) se correlacionaron con la presencia de signos de CI y con otros factores de riesgo cardiovascular, que incluyeron la edad y ciertos parámetros del metabolismo lipídico (colesterol total y LDLc). Aunque tales resultados respaldan la asociación entre los valores elevados de Lp(a) y las manifestaciones de isquemia miocárdica, especialmente en los adultos más añosos, se requieren estudios adicionales para definir el papel de esa lipoproteína como elemento de valoración sistemática del riesgo cardiovascular, en la práctica clínica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07704004.htm



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

8 - Los Betabloqueantes para la Prevención Primaria en la Hipertensión: ¿Una Etapa Superada?

Panjirath GS, Messerli FH

Department of Cardiology, St. Lukes-Roosevelt Hospital Center, Columbia University, Nueva York, EE.UU.

[Beta-Blokers for Primary Prevention in Hypertension: Era Bygone?]

Progress in Cardiovascular Diseases 49(2):76-87, Sep 2006

Varios ensayos clínicos y metanálisis demostraron que los betabloqueantes tradicionales no son eficaces para la prevención primaria de eventos cardiovasculares ni para reducir el riesgo de mortalidad en los pacientes con hipertensión arterial sin complicaciones.

De acuerdo con su definición, los agentes antihipertensivos tienen por finalidad disminuir la presión arterial; sin embargo, el objetivo del tratamiento no es sólo controlar ese parámetro fisiológico, sino también reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la hipertensión arterial, incluidos el accidente cerebrovascular (ACV), la cardiopatía isquémica (CI), el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la insuficiencia renal terminal (IRT).

Entre las diversas clases de fármacos antihipertensivos disponibles, los bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (betabloqueantes) se utilizan ampliamente en la práctica clínica, en todo el mundo.

La mayor parte de los agentes terapéuticos de este tipo son eficaces para reducir la presión arterial, pero, debido a diferencias en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, pueden tener diferente efectividad en distintas situaciones clínicas. Además, recientemente, ha surgido un debate acerca de la utilidad de los betabloqueantes para la prevención primaria de eventos cardiovasculares, en las personas hipertensas.

Los autores de la presente revisión discuten las propiedades generales de los betabloqueantes y las pruebas aportadas por los numerosos ensayos clínicos publicados, que avalan o refutan su uso en diversos contextos clínicos.

Antecedentes de la utilización de los betabloqueantes

Los betabloqueantes fueron descritos en 1964, con la finalidad de tratar la angina de pecho y ciertas arritmias, pero sus indicaciones se ampliaron poco tiempo después a otras afecciones cardíacas y no cardíacas, entre ellas, la hipertensión arterial (HTA).

En la actualidad, algunos lineamientos terapéuticos, como el *VI Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*, recomiendan los betabloqueantes como fármacos de primera elección o combinados con otros agentes para el tratamiento de la HTA no complicada, y su prescripción forma parte de la práctica clínica habitual. Sin embargo, las pruebas que sustentan tal estrategia son escasas.

Efecto antihipertensivo

Se propusieron varios mecanismos a través de los cuales los betabloqueantes lograrían el descenso de la presión arterial: la reducción del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina, efectos a nivel del sistema nervioso central, la disminución de la liberación de noradrenalina (debido a inhibición competitiva de la acción de la adrenalina sobre los receptores presinápticos beta-2), el reajuste de los barorreceptores y la disminución del volumen plasmático y del tono vasomotor (relacionados en parte con la actividad simpaticomimética intrínseca).

El efecto de esta clase de fármacos sobre los receptores adrenérgicos beta-1 o beta-2 depende de la selectividad y de la concentración de cada agente; el incremento de la dosis reduce su selectividad.

Además, existen betabloqueantes no selectivos y otros que también actúan sobre los receptores adrenérgicos alfa, como el labetalol y el carvedilol. Este último además tiene propiedades antioxidantes y antiproliferativas.

Respecto de las características farmacocinéticas de los betabloqueantes, los niveles plasmáticos de los agentes liposolubles son algo impredecibles en los ancianos o en quienes sufren ICC o cirrosis, mientras que la vida media de los fármacos hidrosolubles puede prolongarse en presencia de insuficiencia renal.

Aplicaciones clínicas

Prevención primaria de las complicaciones de la HTA

A pesar de que los betabloqueantes son recomendados, ya sea solos o en combinación con otros antihipertensivos, como opción inicial de tratamiento para los pacientes con HTA sin complicaciones, ningún estudio documentó claramente que esa estrategia terapéutica reduzca la morbilidad o la mortalidad de los enfermos, en comparación con la administración de un placebo.

Los metanálisis iniciales, basados en las publicaciones de diferentes grupos de investigadores, quienes compararon los efectos de varios betabloqueantes entre sí, con otros medicamentos antihipertensivos o con placebo, señalaron que: 1) si bien los betabloqueantes son eficaces para reducir la presión arterial, no son efectivos para la prevención primaria del IAM o la muerte de causa cardiovascular, en comparación con un placebo; 2) la reducción del riesgo relativo de ACV es menor que la esperada, en relación con el uso de un placebo o la falta de tratamiento, y 3) el uso de betabloqueantes, en lugar de otros fármacos antihipertensivos, incrementa el riesgo relativo de ACV en 16% y el de mortalidad por cualquier causa, en 3%.

De acuerdo con un metanálisis realizado por los autores de este artículo, referente a 10 ensayos clínicos controlados con placebo (n = 16 000, personas mayores de 60 años), los betabloqueantes resultaron inefectivos para prevenir la CI, la muerte de etiología cardiovascular y por todas las causas.

Con el fin de analizar la repercusión de la edad sobre el efecto de los betabloqueantes, otros autores dividieron los ensayos clínicos según incluyeran pacientes mayores o menores de 60 años.

Se determinó que, en la población de enfermos más añosos, los resultados del tratamiento con tales agentes concordaron con los publicados previamente, mientras que en las personas más jóvenes fueron más favorables, al comparar los betabloqueantes con algún placebo.

La falta de eficacia de esos fármacos en los individuos de mayor edad puede deberse a efectos perjudiciales sobre los vasos sanguíneos y los parámetros hemodinámicos (acentuación del descenso del gasto cardíaco y del aumento de la resistencia vascular periférica, ya presentes en los ancianos), así como a alteraciones metabólicas desfavorables (hiperglucemia, hipertrigliceridemia y descenso del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc]). Además, los agentes lipofílicos pueden atravesar la barrera hematoencefálica y causar efectos adversos centrales, como sedación y depresión, en esa población más vulnerable.

Por lo tanto, los betabloqueantes no son aconsejables como farmacoterapia de primera elección para las personas de edad más avanzada con HTA, excepto en presencia de ICC. Debe aún determinarse el papel de los agentes más nuevos en el manejo de la HTA sin complicaciones, en las personas más jóvenes que recibirán tratamiento prolongado.

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Numerosos estudios, así como un metanálisis que examinó 80 ensayos aleatorizados y controlados, demostraron que los betabloqueantes son la clase de agente antihipertensivo menos eficaz para reducir la masa ventricular en las personas con hipertrofia del ventrículo izquierdo, a pesar de que la disminución de la presión arterial es similar con cualquiera de los fármacos empleados.

Disfunción ventricular izquierda y secundaria a IAM

La utilidad de los betabloqueantes para prevenir arritmias ventriculares y, en consecuencia, la muerte súbita, en los

pacientes que han sufrido un IAM fue demostrada por varios ensayos clínicos importantes. Diferentes investigadores notificaron una reducción del 23% de la mortalidad general, del 25% de las muertes por causa cardiovascular y de hasta el 41% de los eventos coronarios recurrentes, no fatales, en supervivientes de IAM tratados con propanolol, timolol o carvedilol, a largo plazo (seguimiento promedio máximo de 33 meses).

Se requieren estudios adicionales que evalúen la utilidad de los betabloqueantes para aquellos pacientes con antecedente de IAM y función ventricular normal o levemente alterada, con infarto subendocárdico o con enfermedad pulmonar crónica.

Síndromes coronarios agudos

Algunos trabajos previos examinaron el papel de los betabloqueantes en los síndromes coronarios agudos y concluyeron que no son eficaces para limitar el tamaño del infarto ni para prevenir eventos recurrentes o el paro cardíaco. Un ensayo clínico más reciente, de gran tamaño (n = 45 852), en el cual los pacientes con IAM recibieron tratamiento temprano con clopidogrel y metoprolol, por vía intravenosa, concluyó que la reducción de los riesgos de fibrilación ventricular y de nuevo infarto no fue suficiente para compensar la probabilidad aumentada de *shock* cardiogénico; en consecuencia, los autores de dicho estudio recomiendan evitar la administración de betabloqueantes por vía intravenosa y utilizarlos por vía oral, sólo cuando los enfermos se encuentren hemodinámicamente estables.

Diabetes mellitus

Los betabloqueantes tradicionales se asocian con aumento de la resistencia a la insulina, vasoconstricción periférica y episodios más graves de hipoglucemia, por lo cual han sido contraindicados para las personas diabéticas; además, estos agentes elevan notablemente el riesgo de aparición de diabetes mellitus (hasta 4 veces), en los pacientes hipertensos sin dicho antecedente.

No obstante, los compuestos con selectividad por los receptores beta-1 o alfa-1, o con actividad simpaticomimética intrínseca, pueden mejorar el control de la glucemia o inducir la vasodilatación de las arteriolas de resistencia.

En tal sentido, algunos ensayos clínicos comparativos de los efectos del metoprolol y del carvedilol hallaron disminución de la incidencia de diabetes entre los individuos con insuficiencia cardíaca y, por otra parte, aumento de la sensibilidad a la insulina y valores más bajos de hemoglobina glicosilada y de microalbuminuria, en los sujetos diabéticos e hipertensos tratados con carvedilol.

Interacciones medicamentosas

La biodisponibilidad de los betabloqueantes lipofílicos puede incrementarse o disminuir por acción de fármacos que inhiben o inducen su biotransformación a nivel hepático, respectivamente. El uso concomitante de antiarrítmicos o de antagonistas del calcio no derivados de la dihidropiridina puede causar alteraciones a nivel del nodo sinusal o de la conducción. Los antiinflamatorios no esteroides pueden antagonizar el efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

Eventos adversos

Además de la falta de eficacia en la prevención primaria de las complicaciones de la HTA, otra razón para desaconsejar la indicación de los betabloqueantes es la extensa lista de eventos adversos (EA) asociados con ellos.

Además, dichos EA suelen ser responsables de escaso cumplimiento terapéutico e interrupción del tratamiento por parte de los enfermos, hecho que resulta en el control inadecuado de la presión arterial.

Los EA relacionados con los betabloqueantes se manifiestan fundamentalmente a nivel: cardiovascular, metabólico, pulmonar, sexual y central.

Nuevos agentes

Los betabloqueantes creados más recientemente pueden constituir una alternativa más apropiada para el tratamiento de la

HTA que los compuestos tradicionales debido a su efecto vasodilatador. Se demostró que el carvedilol y el nebivolol, dos agentes nuevos, no disminuyen el gasto cardíaco, afectan en menor grado la frecuencia cardíaca y reducen la resistencia vascular periférica.

El carvedilol mejora el flujo plasmático renal, por lo que resulta más beneficioso para los ancianos. Además, ambos agentes mencionados tienen menos efectos adversos metabólicos, hecho de importancia en el caso de los enfermos jóvenes, que estarán expuestos al tratamiento durante largo tiempo.

Finalmente, algunos estudios recientes indicaron que los nuevos betabloqueantes son más eficaces para controlar la presión arterial aórtica, un factor de predicción independiente de eventos cardiovasculares, en los individuos hipertensos.

Conclusiones

A pesar de su difundido uso en la práctica clínica, las pruebas disponibles no apoyan la indicación de los betabloqueantes para el tratamiento de la HTA sin complicaciones. En concordancia con tal conclusión, varias normativas terapéuticas internacionales fueron revisadas y se excluyó la recomendación de estos agentes como alternativa de primera elección para los pacientes hipertensos.

Sin embargo, se requiere investigación adicional para determinar el papel de los nuevos compuestos de esa clase en la prevención primaria de los eventos cardiovasculares y la mortalidad asociados con la HTA sin complicaciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07704005.htm



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