

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

3 - Miocardiopatía Hipertrófica

Elliott P y McKenna W

University College London, Londres, Reino Unido

[*Hypertrophic Cardiomyopathy*]

The Lancet 363(9424):1881-1891, Jun 2004

Revisión sobre la miocardiopatía hipertrófica que incluye metodología de diagnóstico, manejo sintomático y prevención.

La miocardiopatía hipertrófica (MH) puede ser definida desde distintos puntos de vista. Según su anatomía patológica, puede ser considerada a partir de una apariencia histopatológica caracterizada por desorden miofibrilar; no obstante, ésta no es una alteración específica de la miocardiopatía hipertrófica autosómica dominante. A partir de la identificación de mutaciones en genes que codifican para proteínas sarcoméricas ha surgido una nueva definición que abarca a muchos pacientes que padecen MH; la cual también presenta importantes limitaciones, dado que el diagnóstico genético no siempre está disponible. Además, la información proveniente de varios estudios señala que estas mutaciones se encuentran sólo en un 60% de los casos. Por lo tanto, los autores consideran que la mejor definición para el médico clínico refiere que la MH es la presencia de hipertrofia miocárdica del ventrículo izquierdo, en ausencia de estrés hemodinámico suficiente como para explicar el grado de hipertrofia. Los autores se propusieron efectuar una revisión de la patología a partir de su diagnóstico, manejo de los síntomas y la prevención de sus complicaciones. La MH fue aceptada como entidad clínica en los años cincuenta, con la descripción de la obstrucción funcional del ventrículo izquierdo por sir Russell Brock y de la hipertrofia septal asimétrica por Donald Teare. A partir de ese momento se iniciaron los estudios sobre la fisiopatología y las características hemodinámicas y morfológicas de la enfermedad. El avance de la ecocardiografía permitió un conocimiento más detallado de la patología. En los años 80, la mayoría de los casos eran hereditarios dirigió la investigación hacia los defectos genéticos subyacentes.

Epidemiología

Si bien pocos estudios han evaluado la prevalencia de la MH, se estima que en adultos es de 1 en 500. En el caso de los niños, la prevalencia de MH sin causa aparente es aún desconocida; no obstante, señalan los autores, investigadores de los EE.UU. y Australia informan que la incidencia anual de hipertrofia ventricular izquierda se encuentra entre 0.3 y 0.5 por 100 000.

Causas

En lactantes y niños pequeños la mayoría de los casos de hipertrofia ventricular están asociados con malformaciones congénitas y síndromes relacionados con enfermedades metabólicas hereditarias y desórdenes neuromusculares. La enfermedad familiar es menos frecuente en niños que en los adultos. En contraste, la mayoría de los adolescentes y adultos con MH presenta patología de carácter hereditario, con un patrón de herencia autosómico dominante. Los datos genéticos sugieren que el 50-60% de los casos presentan mutaciones en 1 de los 8 genes que codifican para los distintos componentes del sarcómero cardíaco. El resto de los casos pueden deberse a mutaciones, aún no descritas, de otras proteínas sarcoméricas o a mutaciones de proteínas no sarcoméricas. La mayoría de las anomalías en los genes que codifican para proteínas sarcoméricas son mutaciones *mis-sense* que resultan en el cambio de un aminoácido dentro o cerca de dominios

funcionales importantes. Los cambios fisiopatológicos de la miocardiopatía hipertrófica, los cuales se encuentran aún en investigación, se deberían a alteraciones de la contractilidad cardíaca, pero los estudios realizados hasta el momento son insuficientes. Otra explicación posible refiere que puede haber anomalías de la energía dentro de la célula cardíaca; sin embargo, dado que esta mala utilización del ATP está presente también en otras patologías cardíacas, no se ha dilucidado si se trata de un evento primario o secundario.

En lo que respecta a las correlaciones genotipo-fenotipo, que la expresión de la enfermedad varíe no sólo entre individuos no relacionados sino también entre aquellos de una misma familia sugiere que la MH presenta aspectos hereditarios complejos, determinados por factores tanto genéticos como ambientales.

Histopatología

La mayoría de los pacientes presentan un patrón asimétrico de hipertrofia que frecuentemente afecta al tabique interventricular, aunque también puede afectar a los segmentos posterolaterales del ventrículo izquierdo. Si bien aún se cree que la MH se desarrolla durante la aceleración del crecimiento puberal, en la mayoría de los pacientes puede aparecer también pasados los 20 años. Histológicamente, se observa el característico desorden miofibrilar, por el cual los cardiomiocitos varían en forma y tamaño, formando conexiones intercelulares anormales. Otra característica importante es la alteración de los vasos pequeños, por la cual los vasos coronarios intramurales se encuentran estenosados, aparentemente por una hipertrofia de la media.

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes con MH son asintomáticos u oligosintomáticos. Por lo general, se llega al diagnóstico de manera accidental o por una pesquisa familiar. En el caso de presentar síntomas, los pacientes pueden sufrir dolor torácico durante el ejercicio y disnea. En algunos casos, el dolor torácico puede aparecer en reposo o luego de una comida abundante. Algunos pacientes pueden presentar síncope o presíncope. Los mecanismos subyacentes pueden ser la obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular, bradiarritmias, síncope vasovagal o respuesta vascular periférica anormal. El examen clínico de los pacientes con MH generalmente aporta escasa información. En las obstrucciones en la salida del ventrículo izquierdo se observa pulso bifido (doble latido). El examen de la presión venosa yugular revelaría una onda "a" prominente, debido a una disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho.

En la auscultación, los pacientes con obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo pueden presentar soplo sistólico en el borde esternal izquierdo, con proyección hacia las áreas aórtica o mitral. El soplo disminuye con maniobras que reducen la precarga o la poscarga. Muchos de estos también presentan insuficiencia mitral, que se manifiesta como un soplo pansistólico con proyección axilar. En lo que se refiere a los exámenes complementarios, el electrocardiograma patológico es el primer indicio para llegar al diagnóstico de una MH. Los cambios más frecuentes incluyen agrandamiento de la aurícula izquierda, anomalías de la repolarización y ondas Q patológicas, con frecuencia en las derivaciones inferolaterales. Las arritmias más comunes diagnosticadas durante controles ambulatorios son complejos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular no sostenida y taquiarritmias supraventriculares como aleteo y fibrilación auricular. Otro elemento importante en el diagnóstico de la MH es el ecocardiograma; por lo general, un grosor máximo de la pared del ventrículo izquierdo de 15 mm en cualquier segmento del miocardio es suficiente para diagnosticar MH en un adulto. Aproximadamente un 25% de los pacientes presenta, además, obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo;

la magnitud de la obstrucción se mide generalmente con Doppler de onda continua. La mayoría de los pacientes con obstrucción del flujo presentan cierto grado de insuficiencia mitral. En la mayor parte de los pacientes los índices ecocardiográficos convencionales de la función global del ventrículo izquierdo son normales o están aumentados en reposo. La función regional (particularmente en el tabique interventricular) y el volumen sistólico durante el ejercicio están reducidos. Los pacientes también pueden ser evaluados mediante resonancia magnética, la cual brinda información sobre la función sistólica y diastólica del ventrículo y sobre las características del tejido miocárdico *in vivo*, si se efectúa con gadolinio. Pruebas de ejercicio con análisis simultáneo de gases en sangre contribuyen a evaluar la gravedad de la patología y a establecer el diagnóstico diferencial.

Dilemas diagnósticos comunes

En los casos de hipertensión coexistente es necesario evaluar el grosor de las paredes del ventrículo izquierdo, dado que la hipertensión produce un agrandamiento concéntrico de dicho ventrículo, que rara vez es mayor de 1.5 cm. En los pacientes de raza negra el diagnóstico diferencial es más difícil, puesto que suelen presentar hipertrofia grave por efecto de la hipertensión. En estos casos es necesario tener en cuenta los antecedentes familiares. Es importante realizar el diagnóstico diferencial en atletas, dado que la MH es la causa más común de muerte súbita en deportistas. Si bien es muy infrecuente que las dimensiones de las paredes ventriculares del corazón del atleta alcancen las dimensiones de los pacientes con MH, hay que tener en cuenta este diagnóstico diferencial. A diferencia de los pacientes con MH, los atletas presentan aumento de las dimensiones de ambos ventrículos y función diastólica normal; por lo general, no se observan alteraciones en el electrocardiograma. En estos casos es útil el uso de ecografía Doppler.

Manejo de los síntomas

En lo que respecta a los síntomas causados por la obstrucción en la salida del ventrículo izquierdo, los betabloqueantes son eficaces en el alivio de los síntomas en pacientes con dolor torácico grave, disnea y síncope durante el ejercicio. Si no mejoran, se pueden agregar antiarrítmicos de clase I –como la dispiramida–, que por su efecto inotrópico negativo reducen la obstrucción y la limitación sintomática.

El verapamilo también es efectivo en algunos pacientes, pero puede exacerbar los gradientes de presión del ventrículo izquierdo y causar deterioro hemodinámico.

Otras opciones terapéuticas para quienes no toleran las drogas indicadas o para aquellos cuyos síntomas persisten a pesar del tratamiento farmacológico son la miotomía-miectomía septal y la ablación con alcohol. En la cirugía, considerada el tratamiento de referencia, se remueve una porción del músculo cardíaco del tabique interventricular con vía de abordaje aórtica. La ablación con alcohol es la mejor alternativa al tratamiento quirúrgico. En este procedimiento, se inyecta alcohol en uno o más vasos del tabique interventricular para producir un área de necrosis miocárdica. Otro recurso terapéutico es la colocación de un marcapasos secuencial auriculoventricular, el cual reduce el gradiente de eyección ventricular en un 50%; no obstante, la posibilidad de uso es limitada, dado que produce disfunción diastólica y en muchos casos su colocación presenta dificultades técnicas. Los pacientes que no presentan MH obstructiva también pueden sufrir disnea y dolor torácico debido a isquemia miocárdica y disfunción diastólica. El tratamiento en estos pacientes es, sin embargo, empírico, y generalmente se efectúa por debajo del nivel óptimo. La angina durante el ejercicio y la falta de aire pueden responder a los betabloqueantes o a antagonistas del calcio. Los nitratos pueden ser útiles en algunos pacientes con dolor torácico; pero deben ser utilizados con precaución para evitar una reducción excesiva de la precarga. Un cuidadoso uso de diuréticos puede ser beneficioso en algunos pacientes. Los pacientes con MH que presentan fibrilación auricular pueden sufrir un rápido deterioro, con alto riesgo de padecer tromboembolismo. La restitución del ritmo sinusal generalmente produce una importante disminución de los

síntomas pero, si no se logra, el control del ritmo ventricular se puede alcanzar con betabloqueantes, antagonistas del calcio o ambos. Los pacientes que presentan fibrilación auricular deben ser anticoagulados. La amiodarona es útil para prevenir la fibrilación auricular y el tromboembolismo en pacientes con MH. Si bien el riesgo de que estos pacientes sufran endocarditis infecciosa es bajo, resulta suficiente para justificar la profilaxis antibiótica.

Durante el embarazo es importante considerar los posibles riesgos de la anestesia epidural en presencia de MH con obstrucción de salida del ventrículo izquierdo.

Prevención de muerte súbita cardíaca

La frecuencia de muerte súbita es del 1% o menos por año en adultos, y de 2-4% en niños y adolescentes. La causa más frecuente podría ser la arritmia ventricular y, en menor medida, bradiarritmias y tromboembolismo. Las causas de la taquiarritmia ventricular son la fibrosis y el desorden miofibrilar, la disfunción autonómica y la isquemia miocárdica. Para prevenir la muerte súbita es muy importante identificar a tiempo a los pacientes con alto riesgo. La historia de paro cardíaco constituye el antecedente con mayor poder predictivo de muerte súbita; pero, dado que son muy pocos los pacientes que sobreviven a su primer paro cardíaco, es importante buscar otras características clínicas que puedan servir como predictoras. Las más importantes son: historia familiar de múltiples muertes súbitas cardíacas, síncope sin causa aparente, respuesta hipotensora al ejercicio, taquicardia ventricular no sostenida durante el monitoreo Holter, e hipertrofia grave (mayor de 30 mm). Los datos obtenidos de los últimos trabajos indican que el desfibrilador cardioversor implantable es el mejor tratamiento para pacientes con antecedentes de paro cardíaco o taquicardia ventricular sostenida y para los pacientes considerados de alto riesgo en el momento del examen clínico no invasivo.

Asesoramiento genético

El manejo de la MH debería incluir asesoramiento sobre las implicaciones genéticas de la patología. Dada la gran variedad y número de mutaciones genéticas posibles, es más importante un cuidadoso análisis de la historia familiar que la realización de estudios genéticos. Dado que la herencia de esta patología es autosómica dominante, es importante el seguimiento de parientes de primer grado, los cuales, aunque sean asintomáticos y no presenten alteraciones en el electrocardiograma o ecografía Doppler, se encuentran en riesgo potencial de sufrir complicaciones relacionadas con la patología.

Conclusión

La heterogeneidad clínica, histopatológica y genética –la característica distintiva de la MH– hace que el diagnóstico y tratamiento de los pacientes implique un gran desafío. El descubrimiento de múltiples mutaciones de los genes que codifican para las proteínas sarcoméricas y las características genotipo-fenotipo de esta patología, señalan los autores, conducen a la necesidad de una revisión de la clasificación de las enfermedades del músculo cardíaco. Hasta el momento, es escaso el conocimiento que se tiene de la relación genotipo-fenotipo, por lo que el análisis de las mutaciones no es del todo útil en la práctica clínica diaria; pero la identificación genética tendrá un papel cada vez mayor en la pesquisa familiar. La capacidad para el diagnóstico de esta patología mejora rápidamente debido al avance de la tecnología para efectuar los estudios complementarios. La identificación de los pacientes en riesgo de sufrir complicaciones asociadas con la patología también mejora gracias a la evaluación sistemática de los factores de riesgo clínicos y al descubrimiento de nuevos marcadores de riesgo. La mayor capacidad de las técnicas, de los desfibriladores y de marcapasos han contribuido a la prevención de la muerte súbita en pacientes con MH.

4 - Efectos Pleiotrópicos Cardiovasculares Beneficiosos de las Estatinas

Davignon J

Clinical Research Institute of Montreal, Montreal, Canadá

[Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins]

Circulation 109(3):39-43, Jun 2004

Son promisorios los efectos no hipocolesterolémicos de las estatinas en el contexto de la prevención de la enfermedad cardiovascular.

En la medida en que las estatinas comenzaron a ser utilizadas en un mayor número de pacientes se hicieron notorios efectos distintos de los atribuibles a la acción hipolipemiente, entre ellos su capacidad de mejorar la función del endotelio, aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON), sus propiedades antioxidantes y la capacidad de estabilizar las placas de ateroma. Además, parecen capaces de reclutar células progenitoras endoteliales (CPE), de actuar como inmunosupresores y de inhibir la hipertrofia cardíaca. Los estudios en conjunto sugieren que algunos de los efectos pleomorfos de las estatinas podrían no estar relacionados con su función principal hipocolesterolémica y algunos de ellos estarían, incluso, completamente disociados de esta acción ya que ocurren a muy baja concentración. En esta revisión el autor analiza las actividades adicionales de las estatinas.

Mejoría de la función del endotelio

La disfunción del endotelio (DE) contribuye con el proceso aterogénico; se asocia con vasoconstricción paradójica en respuesta a la acetilcolina por alteración en la síntesis, liberación y actividad del ON derivado del endotelio. Las respuestas vasomotoras anormales dependientes del endotelio predicen progresión de la aterosclerosis a largo plazo y eventos coronarios asociados, así como recurrencia de episodios luego de la intervención coronaria.

Normalización de la función vasomotora

El tratamiento a corto plazo con estatinas mejora la función endotelial y aumenta la perfusión del miocardio. En pacientes con hipercolesterolemia y anomalías en la perfusión, la terapia con fluvastatina en dosis de 40 a 80 mg por día durante 6 a 12 semanas se asocia con aumento significativo de la perfusión del miocardio en segmentos con isquemia. Asimismo, la administración de simvastatina en dosis de 20 mg diarios incrementa la respuesta vasodilatadora a acetilcolina ya desde las 4 semanas de tratamiento. Un estudio reciente en mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia mostró que la atorvastatina, comparada con dieta solamente, mejoró considerablemente la vasorreactividad en arteria braquial a las 2 semanas del tratamiento. Sólo se registró una leve correlación entre la reducción del colesterol logrado con la estatina y el efecto vasomotor. Los hallazgos sugieren que las estatinas podrían ejercer efectos beneficiosos sobre la función endotelial que son independientes de la magnitud de descenso del colesterol. La terapia con estatinas a largo plazo también mejora la función del endotelio en pacientes con aterosclerosis. Actualmente se investiga un posible efecto favorable en diabetes; por ahora los resultados de los estudios al respecto han mostrado resultados contradictorios.

Mayor disponibilidad de ON

Las estatinas evitan que disminuya la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (ONSe), la enzima que cataliza la formación de ON a partir de L-arginina. Las estatinas también aumentan directamente la actividad de la ONSe constitutiva, con lo cual se incrementa el ON biodisponible, posiblemente por varios mecanismos, como reducción en los niveles de caveolina-1 (un inhibidor principal de la actividad de la ONSe); aumento de la

Hsp90 (que actúa como chaperón molecular que facilita la activación a largo plazo de la ONSe); estabilización del ARN mensajero de la enzima y menor producción de especies reactivas de oxígeno que inactivan el ON.

Efectos antioxidantes

En virtud del papel central de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas en la aterogénesis, el posible efecto antioxidante de las estatinas es de especial interés. Además de revertir el efecto inhibitorio de las LDL oxidadas sobre la ONSe, las estatinas también tienen efectos antioxidantes directos sobre las LDL. Los metabolitos hidroxilo de la atorvastatina inhiben la oxidación de las LDL y de las lipoproteínas de muy baja densidad y de alta densidad. Dichos metabolitos, que representan el 70% de la atorvastatina activa en plasma, tienen actividad depuradora de radicales libres en suero que puede contribuir con la inhibición de la oxidación de lipoproteínas. Las estatinas también pueden afectar indirectamente la capacidad de los macrófagos de oxidar lipoproteínas. Disminuyen la función del CD36, el receptor de macrófagos para LDL oxidadas. Estas últimas partículas, cargadas negativamente, son citotóxicas. La simvastatina desciende la proporción de LDL electronegativas y, durante 6 meses de terapia, la cantidad de colesterol transportado en LDL electronegativas declina continuamente hasta un 60%.

Efectos antiinflamatorios

Existen fuertes indicios de que las estatinas atenúan los efectos de la inflamación sobre el riesgo cardiovascular. El ensayo *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)* incluyó sujetos con niveles elevados de marcadores inflamatorios. El beneficio observado a partir del tratamiento con pravastatina fue mayor en estos individuos en comparación con individuos sin elevación de dichos marcadores. La modificación en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) asociada con el tratamiento con pravastatina no se correlacionó con la reducción del nivel del colesterol asociado a LDL (LDLc). Otro estudio comparó la eficacia de pravastatina, simvastatina y atorvastatina y encontró efectos equivalentes sobre los niveles de LDLc y PCR. Las moléculas de adhesión desempeñan un papel crítico en el proceso inflamatorio ya que intervienen en la adhesión y transigración de los leucocitos al subendotelio como parte del proceso aterogénico. Las estatinas parecen reducir la adhesión celular y la quimiotaxis e inhibir la actividad de las integrinas. Sin embargo, los resultados de diversos estudios no han sido concluyentes en este sentido. La terapia agresiva con simvastatina y atorvastatina se acompañó de descenso de E-selectina soluble pero no de moléculas de adhesión vascular e intercelular (VCAM e ICAM, respectivamente). Recientemente se vio que la atorvastatina y simvastatina reducen significativamente la E-selectina, P-selectina e ICAM-1. La fluvastatina reduce los niveles circulantes de P-selectina e ICAM-1; el efecto parece independiente de la acción hipolipidémica.

Estabilización de la placa de ateroma

Las estatinas inhiben la captación de las LDL oxidadas por CD36, por el receptor de depuración A, y por el receptor de LDL oxidadas similar lectina (LOX-1); también inhiben las propiedades oxidantes de los macrófagos. En teoría, estas acciones contribuirían con la menor formación de células espumosas. Se ha visto que la elevación de marcadores inflamatorios en plasma predice riesgo futuro de ruptura de la placa. El debilitamiento de la capa fibrosa en placas inestables se asocia con mayor producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) por parte de macrófagos. En macrófagos de cultivo, la fluvastatina desciende la actividad de la MMP-9 en 20% a 40%. En un estudio en humanos, el tratamiento con pravastatina modificó la composición de las placas en arterias carótideas de forma tal que éstas se tornaron más estables. Los enfermos con estenosis de carótida recibieron pravastatina en dosis de 40 mg diarios o ningún tratamiento en los 3 meses previos a la endarterectomía. Las placas extirpadas de pacientes tratados con estatinas tenían significativamente menos lípidos y LDL oxidadas, menos macrófagos y menos células T. En cambio, presentaban más colágeno y mostraban menor inmunorreactividad MMP-2 que las

placas control.

Efectos adicionales

Estimulación del reclutamiento de CPE

Las CPE desempeñan un papel importante en la reparación del daño isquémico. Los datos proveniente de ensayos *in vitro* e *in vivo* muestran que las estatinas son al menos igual de eficaces que el factor de crecimiento endotelial vascular –una citoquina crucial en la regulación de la neovascularización– en aumentar la diferenciación de las CPE. La información sugiere que las estatinas elevan el nivel de CPE circulantes y promueven su movilización hacia áreas de isquemia. En pacientes con enfermedad coronaria estable documentada, el tratamiento con atorvastatina en dosis de 40 mg por día durante 4 semanas se asocia con un aumento de 1.5 veces en el número de CPE circulantes. La atorvastatina estimula la diferenciación de un subgrupo de células precursoras endoteliales en CPE más que el total de células precursoras hematopoyéticas circulantes. Además, la droga incrementa significativamente la migración de las CPE en respuesta al factor de crecimiento endotelial vascular.

Inmunomodulación

Varias investigaciones sugieren que las estatinas podrían actuar como agentes inmunomoduladores y, por ende, ser útiles en trasplante de órganos y otras situaciones que requieren inmunosupresión. El tratamiento con pravastatina, en combinación con las mediaciones inmunosupresoras convencionales, luego del trasplante de corazón desciende considerablemente la frecuencia de rechazo y alarga la supervivencia a los 12 meses.

Inhibición de la hipertrofia miocárdica

La hipertrofia ventricular izquierda es un factor de riesgo de enfermedad coronaria y de insuficiencia cardíaca congestiva. La hipertrofia inducida en ratas se inhibe con el tratamiento con simvastatina, hallazgo que sugiere que el fármaco ejerce un efecto protector sobre corazón y posiblemente otros órganos.

Conclusiones

Muchos de los efectos beneficiosos de las estatinas ocurren independientemente de la acción hipocolesterolemia; se correlacionan poco o nada con el descenso del colesterol, ocurren rápidamente y reversion brusca luego de que se interrumpe el tratamiento. Asimismo, concluye el autor, tanto *in vivo* como *in vitro* se han observado efectos beneficiosos directos en ausencia de modificaciones del LDLc o colesterol total.

5 - Lipoproteína (a): Un Factor de Riesgo Cardiovascular Esquivo

Berglund L y Ramakrishnan R

Department of Medicine, University of California, Davis, EE.UU.

[Lipoprotein(a): An Elusive Cardiovascular Risk Factor]

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

24:2219-2226, Dic 2004

Algunos estudios sugieren que puede promover un efecto benéfico y poseer una función dual.

La lipoproteína (a) [Lp(a)] fue descrita hace alrededor de 40 años y ha sido vinculada a la enfermedad coronaria en virtud de muchas propiedades compartidas con las lipoproteínas de baja densidad (LDL), un factor aterogénico bien definido. Los niveles de Lp(a) son afectados particularmente por la tasa de síntesis de la apo(a), la cual se halla sujeta a regulación genética, por lo que dichos niveles están influenciados, en un menor grado, por variables tales como la edad, sexo y factores ambientales.

La Lp(a) es un compuesto muy heterogéneo, propiedad puesta

de manifiesto por estudios de estructura genética que informaron de analogías estructurales entre la apo(a) y los genes del plasminógeno. La heterogeneidad del tamaño del gen de la apo(a) influye sobre los niveles de la Lp(a) y por lo general existe una relación inversa entre los niveles de ambas proteínas. De esta manera, las apo(a) pequeñas se corresponden con mayores niveles plasmáticos de la Lp(a), aunque con una variación interindividual considerable para un tamaño dado de la Lp(a)

Genética de la apo(a) y niveles de la Lp(a)

Los individuos de raza negra poseen niveles de Lp(a) sustancialmente más elevados que los de raza blanca o asiáticos, diferencia que no se explica hasta el momento en términos de la distribución del tamaño de la apo(a) o por otros factores genéticos. Esta aparente paradoja fue analizada por un estudio que demostró que los individuos de raza negra poseen mayores niveles de Lp(a) que su contraparte blanca si se ajustaba por el tamaño de la apo(a), especialmente en los intervalos de tamaño intermedio. Estos hallazgos fueron confirmados por estudios posteriores.

Debido a que la homocigotia para el tamaño de la apo(a) es rara, la mayor parte de los sujetos poseen partículas Lp(a) de dos diferentes tamaños y el nivel plasmático de la Lp(a) es la suma de las Lp(a) de estas dos poblaciones.

En la mayor parte de los estudios previos, los niveles de la Lp(a) han sido expresados en unidades de masa, generalmente mg/dl. Cuando se comparan los niveles de esta lipoproteína con los del colesterol asociado a las LDL (LDLc) para evaluar el riesgo cardiovascular, debe apuntarse que aunque las LDL se expresen como niveles de colesterol, la medición de la Lp(a) refleja las concentraciones de la partícula, incluidos tanto los componentes lipídicos como los proteicos. Además, el uso de estas unidades incluye solamente la masa de dicha proteína, ignorando la variación de tamaño. Por lo tanto, es preferible la utilización de unidades molares (nmol/l), hecho facilitado por los recientes progresos en la estandarización de la medición de la Lp(a)

Se ha informado la existencia de varios polimorfismos relacionados con el gen de la apo(a), especialmente la variación C/T en la región promotora y la repetición de un pentanucleótido (TTTAA)_n aproximadamente 1 kb corriente arriba de dicho gen. Es notable que pocos individuos de raza negra acarrean el alelo T y su presencia refleja predecesores blancos.

Riesgo cardiovascular: estudios clínicos

En muchos estudios, aunque no en todos, se ha observado que en la población de raza blanca los niveles de Lp(a) se corresponden de manera significativa con la enfermedad coronaria.

El papel de esta lipoproteína como un reactante de fase aguda no ha sido confirmado de manera global, ya que la disminución de la Lp(a) tras la administración de estrógenos no se correlacionó con cambios en otras proteínas de fase aguda. Recientemente se han publicado datos que sugieren que la Lp(a) puede inducir la formación de IL-6 en monocitos, lo que establece la posibilidad de que la Lp se asocie con una respuesta inflamatoria.

Los estudios prospectivos han mostrado pruebas de la asociación entre la Lp(a) y la enfermedad coronaria, pero en su mayor parte fueron realizados en individuos de raza blanca. También se han observado asociaciones entre la Lp(a) y otros factores de riesgo tales como el LDLc, HDLc y la homocisteína. Sustentando la función del papel aterogénico de la Lp(a) se encuentra el hecho de su presencia en la pared arterial, en la que aparentemente es retenida con mayor avidez que las LDL. Es más, debido a la similitud existente entre esta lipoproteína y el plasminógeno, se ha sugerido hace poco que la Lp(a) puede ser un "intruso" en el sistema fibrinolítico. Estudios clínicos recientes han avalado esta hipótesis ya que se ha informado que la Lp(a) atenúa la fibrinólisis y promueve la coagulación. De esta manera, los resultados señalan el papel proaterogénico y trombotico de la Lp(a).

Riesgo cardiovascular: modelos animales y estudios *in vitro*

Se han realizado estudios en modelos animales transgénicos, en ratones y conejos, que han mostrado resultados disímiles, pero muchos han confirmado las acciones protrombóticas y antifibrinolíticas de la Lp(a).

Apo(a) y enfermedad cardiovascular: influencia del tamaño de la apo(a)

Las técnicas de alta resolución han mostrado que en los individuos que acarrean al menos una isoforma pequeña, los niveles de Lp(a) se asocian con la enfermedad cardiovascular o con cambios vasculares preclínicos. Estos resultados muestran de manera contundente que las partículas de Lp(a) con pequeñas moléculas apo(a) se comportan como un factor de riesgo.

Si bien estos resultados son claros en los varones de raza blanca, los obtenidos en mujeres son contradictorios ya que, si bien los niveles de la Lp(a) se encuentran aumentados en mujeres con infarto de miocardio, un estudio prospectivo reciente mostró que en la enfermedad cerebrovascular la asociación se manifiesta en hombres pero no en mujeres.

Fosfolípidos oxidados: relación con la Lp(a)

Los fosfolípidos proinflamatorios oxidados se unen covalentemente al dominio *kringle* V de la apo(a), porción asociada con la síntesis de IL-8 por los macrófagos. Estudios recientes mostraron que la Lp(a) puede actuar como un aceptor preferencial de estos fosfolípidos e involucra a esta proteína en acciones antioxidantes aunque la presencia de aquéllos, especialmente los captados de la pared arterial, puede acelerar el proceso de aterosclerosis.

Por otra parte, se ha encontrado que los niveles de Lp(a) son particularmente elevados en sujetos centenarios de raza blanca, lo que sugiere que quizás se comporte como un factor de longevidad, aunque estudios en una cohorte de japoneses lo contradicen.

Conclusiones

Si bien la mayoría de los estudios implican a la Lp(a) como un factor de riesgo cardiovascular establecido, otros sugieren que puede exhibir efectos benéficos, por lo que se la puede considerar como una molécula que opera de manera dual, quizá modulada por circunstancias ambientales o como consecuencia de la evolución, ya que la distribución en los mamíferos se restringe a los humanos, los monos del Viejo Mundo y, extrañamente, al erizo europeo. En conclusión, se necesitan más estudios que diluciden los secretos que entraña esta misteriosa molécula.

6 - El Ezetimibe Reduce en Forma Efectiva los Esteroles Vegetales Plasmáticos en Pacientes con Sitosterolemia

Salen G, Von Bergmann K, Lütjohann D y colaboradores

VA Medical Center, East Orange, EE.UU.; Department of Clinical Pharmacology, University of Bonn, Bonn, Alemania

[Ezetimibe Effectively Reduces Plasma Plant Sterols in Patients with Sitosterolemia]

Circulation 109:966-971, Mar 2004

El ezetimibe bloquea la absorción de colesterol y fitosteroles de origen alimentario y biliar, reduciendo su concentración en pacientes afectados de sitosterolemia.

La sitosterolemia es una enfermedad rara, autonómica recesiva, del depósito de esteroides, en la cual hay un incremento marcado en las concentraciones plasmáticas y tisulares de fitosteroides, lo que puede llevar a aterosclerosis prematura y muerte cardiovascular precoz. Es causada por mutaciones en los genes ABCG5 o ABCG8, que codifican las proteínas transportadoras de ATP (ABC) de la familia G, que producen la salida de esteroides (tanto colesterol como fitosteroides) de las células intestinales hacia la luz intestinal, y desde el hígado hacia la bilis. Por su bajo porcentaje de absorción y su alta eliminación biliar, la concentración plasmática de fitosteroides es normalmente baja. En pacientes con sitosterolemia, sin embargo, hay marcado

incremento de la absorción de esteroides de las plantas, con disminución de su excreción, lo que hace que su concentración plasmática sea elevada, con incremento de los niveles tisulares. Las consecuencias clínicas incluyen la aterosclerosis prematura y la enfermedad coronaria en pacientes jóvenes, xantomas en los tendones similares a los observados en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, secuelas hematológicas como anemia hemolítica crónica y trombocitopenia, y alteración de las pruebas de función hepática.

El tratamiento disponible para esta enfermedad incluye la restricción dietaria de colesterol y esteroides de plantas, resinas quelantes de sales biliares, cirugía de puente ileal o inmutación de lipoproteínas de baja densidad (LDL). A pesar de esto, los pacientes continúan teniendo concentraciones muy elevadas de fitosteroides, con sus correspondientes complicaciones asociadas.

El ezetimibe es un nuevo inhibidor de la absorción intestinal de colesterol que mostró disminuir las concentraciones plasmáticas de colesterol asociado a LDL (LDLc) en pacientes con hipercolesterolemia. Actúa a nivel del ribete en el intestino delgado, donde bloquea la absorción del colesterol alimentario y biliar, sin afectar la de triglicéridos, ácidos biliares y vitaminas liposolubles. En personas con hipercolesterolemia de leve a moderada el ezetimibe reduce las concentraciones plasmáticas de sitosterol y campesterol, probablemente por disminuir su absorción.

El objetivo del presente estudio fue determinar si el ezetimibe podría bloquear la absorción intestinal de fitosteroides, con disminución de su concentración plasmática en pacientes con sitosterolemia.

Métodos

Fueron considerados elegibles pacientes de 10 años o más, con diagnóstico de sitosterolemia, y niveles plasmáticos de sitosterol > 0.12 mmol/l a pesar del tratamiento. Los pacientes tratados con quelantes de sales biliares debían interrumpirlos antes de empezar el estudio y, en caso de no poder hacerlo, se mantenía el tratamiento y se administraba ezetimibe al menos 2 horas antes de la resina.

Luego de un período de 3 semanas a ciego simple con placebo, se aleatorizó a los pacientes (en proporción 4:1, dada la escasa cantidad de personas con este trastorno) a recibir ezetimibe 10 mg/día o placebo.

El principal criterio de valoración fue el cambio porcentual en la concentración de sitosterol desde los valores basales (promedio de la semana -1 y la visita de aleatorización) hasta el punto final (promedio de las semanas 6 y 8).

Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas al inicio, al momento de la aleatorización, y a las semanas 2, 4, 6 y 8 de tratamiento. Los esteroides se analizaron por cromatografía capilar gas-líquido (GLC). Las mutaciones genéticas se confirmaron por secuenciación directa de productos de la reacción en cadena de polimerasa.

Se midió el espesor del tendón de Aquiles por radiografía lateral del pie al inicio y al final del estudio en 24 de los pacientes.

La variable de eficacia primaria fue el cambio porcentual promedio, en el grupo, en las concentraciones de sitosterol, desde el inicio del estudio hasta el punto final. Las variables secundarias fueron los cambios porcentuales promedio en las concentraciones de campesterol y LDLc.

Resultados

Fueron aleatorizados 37 pacientes, la mayoría de los cuales estaban recibiendo tratamiento: 15 con resinas quelantes de ácidos biliares (10 continuaron con el tratamiento) y 10 con estatinas. Otros 5 pacientes habían sido sometidos a cirugía de puente ileal. El tiempo promedio del diagnóstico de la enfermedad era de alrededor de 15 años. En 29 sujetos se hicieron análisis mutacionales: 28 eran mutantes en ABCG8 y 1 en ABCG5. En 12 pacientes había enfermedad coronaria clínicamente manifiesta, de los cuales 9 tenían estenosis aórtica o antecedente de cirugía de reemplazo de válvula aórtica. En 11 pacientes había bajo recuento plaquetario y, en 5, baja

concentración de hemoglobina, indicadores de complicaciones hematológicas. Fue común observar niveles de enzimas hepáticas anormales: 25 de los participantes tenían elevaciones en 1 o más pruebas funcionales hepáticas; la aspartato aminotransferasa estaba elevada en 12 pacientes, la alanina aminotransferasa en 14, y la gammaglutamiltransferasa en 5.

Los niveles basales de fitosteroles y lípidos eran similares en ambos grupos antes del tratamiento, con valores muy elevados de sitosterol y campesterol, pero concentraciones relativamente normales de colesterol en las fracciones lipídicas.

El tratamiento con ezetimibe produjo un cambio porcentual promedio en los niveles de sitosterol de -21.0%, en comparación con un incremento no significativo de 4.0% en el grupo placebo. La diferencia entre grupos fue de -25.0%. La reducción del sitosterol plasmático durante el período a doble ciego fue progresiva y se inició en la semana 2. Una alta proporción de pacientes (27/29, 93%) tuvieron reducciones en el sitosterol con el tratamiento con ezetimibe; en 25 la disminución fue del 15% o más y, en 10, del 25% o mayor. En contraste, en el grupo placebo sólo 1 de 7 pacientes tuvo una disminución del 15% o más, y en ningún caso fue del 25% o mayor.

Los análisis indicaron que la respuesta al ezetimibe fue similar en diferentes subgrupos de pacientes definidos por sus características basales.

El campesterol plasmático se redujo en un 24.3% en los 29 pacientes tratados con ezetimibe, en comparación con un incremento no significativo del 3.2% en el grupo de placebo, lo que arrojó una diferencia entre grupos de -27.5%. Al igual que en el caso del sitosterol, las concentraciones de campesterol disminuyeron progresivamente en las 8 semanas de tratamiento.

En el caso del LDLc, la concentración era relativamente baja al inicio del estudio. El cambio porcentual promedio fue de -13.6% en los pacientes que recibieron ezetimibe, comparado con 16.7% de aumento en los que recibieron placebo (diferencia estadísticamente no significativa). Los pacientes con LDLc basal por encima del valor medio tuvieron cambios promedio de -17.5%, comparado con 1.5% en pacientes con valores basales inferiores al promedio. Los esteroides totales y la apolipoproteína B se redujeron con el ezetimibe y aumentaron con placebo, con diferencias entre grupos significativas. El ezetimibe no tuvo efecto en los esteroides, HDL, HDLc, apolipoproteína A-I, o triglicéridos; la concentración de latosterol (un precursor del colesterol) y la tasa latosterol/colesterol se elevaron, lo que indica aumento de la biosíntesis.

El espesor promedio del tendón de Aquiles al inicio del estudio era de 15.7 mm en el grupo placebo y de 18.2 mm en el de ezetimibe. Luego de 8 semanas de tratamiento, este valor disminuyó ligeramente en el grupo de ezetimibe y aumentó apenas en el de placebo, con una diferencia entre grupos significativa de -8.6%.

El ezetimibe fue generalmente bien tolerado, y todos los pacientes completaron el período de tratamiento. Los eventos adversos más frecuentemente informados en este grupo fueron relacionados con el sistema gastrointestinal, en 12 pacientes (40%). Seis de ellos fueron considerados posible o probablemente relacionados con el tratamiento. En general la intensidad de los trastornos fue leve y la duración breve: dolor abdominal leve, diarrea, movimientos intestinales, náuseas y dolor de dientes. Los análisis de laboratorio permanecieron estables durante el tratamiento.

Discusión

En personas con sitosterolemia está aumentada la absorción de fitosteroles y enlentecida la eliminación hepática. Esto lleva a su acumulación progresiva a nivel tisular. También está aumentada la absorción de colesterol. Como consecuencia, estos pacientes tienen alto riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria.

El tratamiento existente (resinas quelantes de sales biliares y estatinas) es sólo parcialmente efectivo y las dietas bajas en esteroides son difíciles de mantener.

Los resultados de este estudio demuestran que el tratamiento con ezetimibe produjo reducciones significativas en los niveles de sitosterol y campesterol, así como en los de esterol total y

apolipoproteína B. Lo mismo se observó en quienes estaban siendo tratados con resinas o estatinas. Los niveles de fitosteroles disminuyeron en forma progresiva durante el estudio, si bien siguieron estando por encima de los valores normales, y no se llegó a un valor estable.

La reducción del LDLc no llegó a tener significación estadística respecto del placebo, pero en apariencia los pacientes con valores basales superiores tuvieron reducciones más pronunciadas.

La droga fue bien tolerada, sin que nadie haya tenido que discontinuarla debido a eventos adversos, la mayoría de los cuales fueron leves y limitados.

Se demostró que el ezetimibe bloquea la absorción intestinal de colesterol y de fitosteroles, si bien se desconoce su mecanismo de acción. Además aumenta la síntesis de colesterol, como lo demuestra el incremento en la proporción latosterol/colesterol, lo que puede explicar el fracaso en la disminución del colesterol total. Aún queda por demostrar si el ezetimibe es capaz de revertir las complicaciones de la sitosterolemia.

El espesor del tendón de Aquiles disminuyó luego de 8 semanas de tratamiento con ezetimibe, lo que puede indicar reducción de los depósitos tisulares de fitosteroles.

7 - Diferencias de Edad y Sexo en las Subclases de Lipoproteínas Medidas por Resonancia Magnética Nuclear Espectroscópica: Estudio Framingham

Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ y colaboradores

Division of Nutrition and Physical Activity, CDC, Atlanta; GA LipoScience, Inc, Raleigh, NC; Boston Univ. School of Medicine; Jean Mayer-US Dept. of Agriculture Human Nutrition, Center on Aging at Tufts Univ., Boston; EE.UU.

[Sex and Age Differences in Lipoprotein Subclasses Measured by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: The Framingham Study]

Clinical Chemistry 50(7):1189-1200, Jul 2004

Las mujeres presentaron un perfil menos aterogénico de subclases de lipoproteínas en comparación con los hombres.

Las diferencias entre los sexos en el riesgo de enfermedad coronaria (EC) disminuyen con la edad; pero la tasa de mortalidad en las mujeres nunca excede a la de los hombres. Las concentraciones de lípidos y lipoproteínas explican sólo parcialmente estas diferencias, dado que el riesgo distinto de EC entre hombres y mujeres persiste aun con niveles comparables de lípidos y proteínas. Se ha observado que hay un predominio de una subclase de lipoproteínas, las lipoproteínas de baja densidad (LDL), pequeñas y densas (patrón B), en los hombres respecto de las mujeres. Las reacciones metabólicas responsables del aumento de las concentraciones de este tipo de partículas producen alteraciones en las subclases de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que pueden contribuir al riesgo de EC. Al respecto, la resistencia a la insulina se ha asociado con la superproducción de partículas de VLDL grandes, las cuales se relacionaron con EC y depósito de calcio en las arterias coronarias, mientras que las subfracciones grandes de HDL (HDL2b) parecen tener mayor efecto protector. Debido a que los métodos tradicionales para detectar las subclases de lipoproteínas son laboriosos y consumen tiempo, no se ha estudiado extensamente la posible contribución de las subfracciones de lipoproteínas a las diferencias entre los sexos en el riesgo de EC. Con el objetivo de determinar si el riesgo distinto de EC entre hombres y mujeres se debe al tamaño o a las concentraciones de las subclases de lipoproteínas, los autores utilizaron un método de análisis rápido y eficiente, la resonancia magnética nuclear (RMN) espectroscópica, para examinar las subclases de partículas de VLDL, LDL y HDL en una amplia

muestra de población.

Material y métodos

Los individuos incluidos en este ensayo fueron participantes del cuarto ciclo de exámenes (1987-1990) del estudio *Framingham Offspring*. Para el análisis de las lipoproteínas por RMN espectroscópica se utilizaron las muestras plasmáticas congeladas de 3 523 personas. La RMN espectroscópica permitió determinar las concentraciones y tamaños medios de las subclases de partículas de VLDL, LDL y HDL. Las subclases de lipoproteínas medidas se agruparon para el análisis en las siguientes categorías: 3 subclases de VLDL (grandes: > 60 nm como quilomicrones, intermedias: 35-60 nm, pequeñas: 27-35 nm); lipoproteínas de densidad intermedia (IDL): 23-27 nm; 3 subclases de LDL (grandes: 21.3-23 nm, intermedias: 19.8-21.2 nm, pequeñas: 18.3-19.7 nm); y 3 subclases de HDL (grandes: 8.8-13 nm, intermedias: 8.2-8.8 nm, pequeñas: 7.3-8.2 nm). Las concentraciones de lípidos como colesterol asociado con HDL (HDLc), colesterol total (CT) y triglicéridos (TG) y las apolipoproteínas A-I (ApoA-I) y B (ApoB) se midieron por métodos químicos estándar. El colesterol asociado con LDL (LDLc) se estimó según la fórmula de Friedewald. La variabilidad de las mediciones por RMN fue: < 4% para el tamaño de VLDL, < 1% para los tamaños de LDL y HDL, y < 3% para las concentraciones totales de VLDL, LDL y HDL.

Se analizaron las diferencias entre hombres y mujeres respecto de las concentraciones de las subclases de lipoproteínas, y se utilizó el método de regresión lineal para determinar si estas diferencias entre los sexos fueron independientes de los niveles de TG, LDLc y HDLc. Se utilizó el análisis de correlación de Spearman para examinar la relación entre las concentraciones y tamaños de las lipoproteínas medidos por RMN con las concentraciones determinadas químicamente; las tendencias a partir de la edad se analizaron mediante un gráfico. Las posibles diferencias entre los sexos vinculadas con la edad en lo que se refiere a las subclases de lipoproteínas determinadas por RMN fueron evaluadas por modelos de regresión. Las concentraciones de lipoproteínas fueron expresadas como concentraciones de partículas y concentraciones de masa lipídica; las primeras están influidas por la subclase de partículas pequeñas, mientras que las segundas por la subclase de partículas grandes (que contienen más lípidos que las pequeñas).

Resultados

No se observaron diferencias entre los sexos en las concentraciones medias de CT; pero los hombres tuvieron mayores concentraciones de TG, LDLc y ApoB, y las mujeres de HDLc y ApoA-I. Los hombres presentaron concentraciones más elevadas de partículas VLDL totales, VLDL grandes e intermedias, LDL totales y LDL pequeñas e intermedias; las mujeres tuvieron niveles más altos de partículas grandes de LDL. Los hombres tuvieron una prevalencia 3 veces mayor de fenotipo de LDL pequeñas en comparación con las mujeres (34% *versus* 11%). No hubo diferencias entre los sexos en las concentraciones de partículas HDL totales. Los hombres tuvieron mayores concentraciones de partículas de HDL pequeñas e intermedias, mientras que el nivel de partículas de HDL grandes fue 2 veces mayor en las mujeres respecto de los varones. Las concentraciones de TG se correlacionaron con las concentraciones de masa lipídica de VLDL y con el tamaño de las partículas de VLDL, LDL y HDL. Los niveles de HDLc se asociaron con la masa lipídica de HDL y los tamaños de las partículas de HDL y LDL.

También se observó una relación entre las concentraciones de ApoB y LDL y las concentraciones de LDLc estimadas por la fórmula de Friedewald y RMN. La diferencia global entre los sexos en el tamaño de las partículas de VLDL se redujo en un 50% cuando las comparaciones se hicieron con concentraciones similares de TG. Las mujeres tuvieron partículas de LDL y HDL más grandes para casi todas las concentraciones de TG y HDLc. Muchas de estas asociaciones no fueron lineales. En los análisis de regresión, luego del ajuste por las concentraciones de TG, LDLc y HDLc, desaparecieron las diferencias entre los sexos en los

niveles de Apo B y ApoA-I. Sin embargo, aun en concentraciones lipídicas equivalentes, el tamaño de las partículas de VLDL permaneció 2 nm mayor en los hombres, mientras que los tamaños de las partículas de LDL y HDL siguieron siendo mayores en las mujeres ($p < 0.001$). Además, las concentraciones de LDL pequeñas y HDL pequeñas permanecieron más elevadas en los hombres, mientras que las mujeres tuvieron mayores concentraciones ajustadas de partículas LDL grandes y HDL grandes. Los niveles de TG, partículas de VLDL, LDL y LDLc tuvieron mayor asociación con la edad en las mujeres en comparación con los hombres. Con el aumento de la edad, el exceso en las concentraciones de partículas de LDL grandes en las mujeres se incrementó; en los hombres con edades entre los 25 y 50 años disminuyeron las partículas intermedias de LDL y aumentaron las partículas pequeñas de LDL. El tamaño medio de las partículas de LDL fue 0.3-0.4 nm menor en los hombres respecto de las mujeres en los mayores de 35 años. Si bien los niveles de HDLc se asociaron débilmente con la edad, se observaron asociaciones fuertes con las concentraciones de las subclases de HDL. Sólo entre las mujeres, la edad se relacionó inversamente con concentraciones de partículas de HDL grandes, pero positivamente con los niveles de partículas de HDL pequeñas e intermedias. Con la edad, el tamaño medio de las HDL disminuyó con la edad en las mujeres, pero aumentó en los hombres.

Discusión

Los datos de este estudio, señalan los autores, demostraron que los hombres tuvieron partículas de LDL y HDL más pequeñas y VLDL más grandes en comparación con las mujeres. A pesar de la fuerte asociación entre el tamaño de las partículas de lipoproteínas y las concentraciones de TG y HDLc, las diferencias entre los sexos persistieron aun cuando las comparaciones se hicieron con concentraciones lipídicas equivalentes. La diferencia entre los sexos en el tamaño de las partículas de HDL disminuyó con la edad, una tendencia similar a lo que ocurre con el riesgo de EC. Es posible que el incremento de los niveles de partículas de LDL pequeñas en los hombres (no en las mujeres) antes de los 50 años se asocie con el mayor riesgo de EC en los varones de mediana edad.

El método de RMN espectroscópico para el análisis de las subclases de lipoproteínas utilizado en este ensayo tiene varias ventajas sobre las técnicas tradicionales de electroforesis y ultracentrifugación, que se relacionan con la facilidad y rapidez de las mediciones. No obstante, este estudio presenta diversas limitaciones. Si bien las diferencias observadas entre los sexos son concordantes con las disparidades en el riesgo de EC entre hombres y mujeres, no hay información sobre la aparición de EC y, por lo tanto, no es posible determinar si el control de las subclases de lipoproteínas reduce el riesgo de EC en los hombres. Otras limitaciones son la variabilidad en las mediciones con las determinaciones por RMN, y que el método de RMN se aplicó sólo en un laboratorio de referencia.

En conclusión, en comparación con los hombres, las mujeres mostraron un perfil menos aterogénico de subclases de lipoproteínas, con partículas de VLDL más pequeñas y partículas LDL y HDL más grandes. Este patrón persistió luego del ajuste para las concentraciones de lípidos y lipoproteínas. Los datos presentados permiten extraer los valores de referencia de diferentes lipoproteínas medidas por RMN para hombres y mujeres de diversas edades.



Información adicional en www.siiicsalud.com: dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

8 - Seguridad de las Estatinas: Farmacocinética Clínica e Interacciones Farmacológicas

Bellosta S, Paoletti R y Corsini A

Department of Pharmacological Sciences, University of Milan, Milán, Italia

[Safety of Statins: Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions]

Circulation 3(109):50-57, Jun 2004

Su seguridad hace de ellas el fármaco de primera elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia. La miopatía y su complicación más seria, la rabdomiólisis, son efectos potenciales, pero se producen con muy poca frecuencia.

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa son una clase de fármacos utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia. Numerosos ensayos clínicos han comprobado que reducen el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria.

Los efectos adversos más importantes de las estatinas conocidas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) son incrementos asintomáticos de las transaminasas hepáticas y la miopatía. Basado en la evidencia clínica el informe del *US National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III* hizo extensiva la utilización de las terapias farmacológicas hipolipemiantes a un mayor número de pacientes con riesgo elevado de enfermedad coronaria que usualmente reciben más de un fármaco. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas emergen como un factor relevante en determinar el perfil de seguridad de las estatinas. Las diferencias farmacológicas son evidentes entre las distintas estatinas, sin embargo, éstas pueden afectar la seguridad y las interacciones con otras drogas.

Se ha puntualizado que la incidencia de efectos colaterales probablemente sea más elevada en situaciones clínicas en las que los pacientes no se encuentran tan controlados como en los ensayos clínicos. El retiro de la cerivastatina en 2001 debido a su asociación con rabdomiólisis fatal remarca la necesidad de contemplar el perfil de seguridad de las estatinas disponibles.

Elevación de las transaminasas hepáticas

Durante el período de farmacovigilancia inmediato, la elevación de las transaminasas hepáticas reveló un aumento del 1% relacionado con la dosis y comparable entre varias estatinas. La mayoría de los trastornos hepáticos ocurren dentro de los 3 meses de terapia y requieren el control del paciente.

Miopatía

El término miopatía designa una alteración no heredable del músculo esquelético que provoca la debilidad de los músculos proximales que se demuestra por la dificultad de, por ejemplo, incorporarse de una silla o elevar los brazos por encima de la cabeza. La duración de la terapia con estatinas antes del comienzo de la sintomatología miopática oscila entre unas pocas semanas y 2 años. La miopatía asociada a las estatinas representa una gama de alteraciones clínicas que abarcan desde dolorimientos hasta algias importantes así como restricción de la movilidad y un marcado incremento de los niveles de la creatinquinasa sérica (CK). Sin embargo, los pacientes han descrito que desarrollan estos síntomas sin cuantificárseles la elevación de la CK, señalando lo inadecuado de esta prueba para evaluar la miopatía asociada con el uso de estatinas.

En los ensayos clínicos la incidencia de miopatía asociada fue muy baja (0.1% a 0.2%). Los síntomas progresan hacia la rabdomiólisis en tanto los pacientes continúen siendo medicados con estos fármacos. La rabdomiólisis es un síndrome que resulta de una alteración aguda del músculo esquelético con la consecuente lisis tisular, la que provoca la presencia de las moléculas de mioglobina en la orina. Un análisis llevado a cabo por la FDA mostró que en 2001 las tasas de rabdomiólisis informadas fueron de menos de 1 muerte por 1 millón de

prescripciones para todas las estatinas, excepto para la cerivastatina, que presentó una incidencia de más de 3 muertes por millón de prescripciones.

Debe puntualizarse que el desarrollo de miopatía es inducido por una compleja interacción entre la droga, la enfermedad, la genética y las terapias concomitantes. Existen muchos factores de riesgo que predisponen a los pacientes a la miopatía, como la mayor edad, el sexo femenino, enfermedades renales o hepáticas, diabetes mellitus, hipotiroidismo, cirugía, trauma, alcoholismo y ejercicio intenso.

Un estudio llevado a cabo entre 1990 y 2002 mostró que de los 3 339 casos informados de rabdomiólisis, aproximadamente 58% se asociaron con fármacos que afectaron el metabolismo de las estatinas como el mibefradil, fibratos, ciclosporina, macrólidos, warfarina, digoxina y antimicóticos azólicos. La incidencia de rabdomiólisis fatal ha sido estimada utilizando bases de datos de la FDA y oscila alrededor de 0.15 muertes por millón de prescripciones; los autores hacen notar que el denominador empleado utiliza las prescripciones realizadas y no el número de sujetos que utiliza la medicación. Los ensayos clínicos informan una incidencia baja de problemas musculares serios asociados con la terapia con estatinas. Si se toman en conjunto todos los ensayos controlados realizados con estos fármacos, éstos muestran que de 83 858 pacientes asignados aleatoriamente para recibir estatinas o placebo, solamente hubo 49 casos de miositis y 7 casos de rabdomiólisis en los grupos medicados y 44 casos de miositis y 5 casos de rabdomiólisis entre los grupos que recibieron placebo.

Interacciones farmacológicas: diferencias farmacocinéticas

El hígado biotransforma todas las estatinas y, a excepción de la pravastatina, la cual es transformada enzimáticamente en el citosol hepático, todas las estatinas sufren un intenso metabolismo microsómico por el sistema citocromo P450. Casi la mitad de todos los fármacos disponibles en la actualidad son biotransformados por CYP3A4, que es responsable del metabolismo de la lovastatina, simvastatina y atorvastatina. La fluvastatina se metaboliza principalmente por el CYP2C9, y en menor grado por CYP3A4 y CYP2C8. La rosuvastatina no es muy metabolizada, pero interactúa en algún grado con el CYP2C9.

El uso concomitante de ciertas drogas como los fibratos, eritromicina, itraconazol y fármacos inmunosupresores como la ciclosporina puede incrementar los niveles plasmáticos de las estatinas con el consecuente riesgo de miopatía.

Ciertos pacientes expuestos a un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, como los pacientes coronarios, dislipidémicos, diabéticos, hipertensos, con síndrome nefrótico, infección por HIV, sometidos a trasplante de órganos y los ancianos deben ser especialmente controlados a fin de evitar las interacciones farmacológicas clínicamente importantes.

Interacciones de las estatinas con inhibidores del CYP450

En el nivel enzimático la inhibición competitiva entre las drogas es muy frecuente puede alterar la disponibilidad de las estatinas.

La fluvastatina, metabolizada primariamente por CYP2C9, así como la pravastatina y la rosuvastatina, las cuales son eliminadas por otras rutas metabólicas, son menos susceptibles a las interacciones que otras estatinas. Sin embargo, se informó que la biodisponibilidad de la pravastatina aumenta entre 5 y 23 veces en presencia de ciclosporina A. Se postuló que la competición por el transporte mediado por *carriers* a través de la membrana canalicular biliar entre la pravastatina y la ciclosporina conduce a una disminución de la depuración biliar de pravastatina. También se demostró que una interacción entre estos dos fármacos se puede producir en el nivel de la glucoproteína-P. Los informes de eventos adversos de la FDA confirmaron que esta asociación aumenta el riesgo para desarrollar miopatía.

Asimismo, se debe tener precaución cuando la fluvastatina se administra con sustratos de CYP2C9, ya que se potencian los efectos anticoagulantes de la warfarina y se informó que aumentan la biodisponibilidad, la $C_{\text{máx}}$ y el $t_{1/2}$ de la fluvastatina cuando se la asocia con diclofenac y fluconazol.

La dislipidemia es uno de los trastornos metabólicos más

importantes que padecen las personas infectadas por el HIV, aparentemente relacionada con el uso de inhibidores de la proteasa, debido al incremento en la síntesis de triglicéridos hepáticos. A pesar de que la utilización de las estatinas se encuentra en aumento en los pacientes con HIV se informaron casos de mialgia, rabdomiólisis y elevación de las transaminasas, ya que los inhibidores de la proteasa inhiben las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5.

Por último, se describió que la cimetidina y el jugo de pomelo aumentan la biodisponibilidad oral y los parámetros farmacocinéticos de las estatinas debido a la inhibición de la actividad CYP3A4.

Estatinas y antagonistas del calcio

Muchos pacientes con hipercolesterolemia tienen además hipertensión arterial y reciben tratamiento con antagonistas de los canales de calcio. Es de considerable interés la interacción de las estatinas con el mibefradil, el cual fue retirado del mercado mundial debido a una serie de efectos adversos relacionados con las interacciones farmacológicas. Se informaron casos de rabdomiólisis asociada con estatinas en pacientes medicados con mibefradil.

Tanto el verapamilo como el diltiazem, ambos inhibidores poco potentes del CYP3A4, aumentan al cuádruple la concentración plasmática de la simvastatina; el diltiazem lo hace con la lovastatina en la misma magnitud. Se informaron casos de rabdomiólisis en pacientes que asociaron diltiazem con atorvastatina o simvastatina.

Estatinas e inductores del CYP450

Los inductores del citocromo P450 pueden disminuir los niveles plasmáticos de las estatinas. Este es el caso de la troglitazona (retirada del mercado estadounidense), una tiazolidinediona antidiabética que induce las enzimas CYP3A4. También se demostró este mismo efecto para la rifampicina.

La fenitoina, otro inductor enzimático, puede afectar la eficacia hipolipemiente de la atorvastatina y la simvastatina. También se informó que la hierba de San Juan disminuye los niveles séricos de la simvastatina pero no de la pravastatina.

Estatinas y los derivados del ácido fibrico

Esta asociación es de particular interés ya que la miopatía se puede presentar con cada droga por separado y los efectos pueden ser aditivos. La tasa de rabdomiólisis fatal fue de 16 a 80 veces superior con la cerivastatina que con las otras estatinas; esta diferencia parece relacionarse con la asociación particular entre la cerivastatina y el gemfibrozil.

Si bien se cree que los efectos adversos de esta asociación se deben a interacciones farmacodinámicas, el gemfibrozil aumenta las concentraciones plasmáticas de las formas ácidas activas de la simvastatina y la lovastatina, mientras que el bezafibrato demostró no tener efectos significativos sobre la farmacocinética de la lovastatina. Recientemente se vio que el gemfibrozil puede modular la cinética de las estatinas a través de la inhibición de la glucuronidación ácida más que de la inhibición de la oxidación del CYP3A4. La glucuronidación es una vía metabólica común, no descrita antes para las estatinas, en la que se convierten las formas ácidas activas, incluidas las de la rosuvastatina y la atorvastatina, a su forma lactona. La forma lactona, a la vez, desempeña un papel fundamental en el metabolismo catalizado por CYP3A4. La cerivastatina mostró ser más susceptible a nivel de la glucuronidación en su interacción con el gemfibrozil.

La terapia combinada entre las estatinas y los fibratos debe administrarse cuidadosamente y reservarse para los pacientes con hiperlipidemias graves o refractarias al tratamiento. Debido a que los fibratos pueden alterar la función hepática, lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de las estatinas, los pacientes con trastornos hepáticos no deben recibir esta asociación farmacológica. Además, las alteraciones renales leves pueden aumentar el riesgo de miopatía pues los fibratos se excretan principalmente a nivel del sistema renal.

Otras interacciones

Una clase recientemente descubierta de transportadores como

las glucoproteínas-P afecta la biodisponibilidad de muchas drogas como los sustratos de CYP3A4. Estos transportadores son responsables en parte de la baja y variable biodisponibilidad oral de atorvastatina, lovastatina, simvastatina y pravastatina. Es más, las interacciones con otros fármacos a nivel de la glucoproteína-P podrían ser potencialmente responsables por la rabdomiólisis observada con la asociación entre simvastatina y digoxina.

En los ensayos clínicos en los que se asoció niacina con fluvastatina, pravastatina o simvastatina no se informaron miopatías, aunque el número de pacientes en estos estudios fue muy bajo. Sin embargo, en informes de casos, la niacina se asoció con rabdomiólisis cuando se la combinó con lovastatina, pravastatina o simvastatina pero no con atorvastatina o fluvastatina.

Recientemente se introdujo en el mercado una asociación entre lovastatina y una niacina de liberación prolongada, sin que se informaran casos de miopatía en un estudio abierto.

También pueden existir interacciones entre las estatinas y los agentes antitrombóticos como la warfarina, con la que se observó una pequeña potenciación del efecto anticoagulante, lo que requiere un ajuste de dosis de warfarina; un informe reciente de la FDA documentó casos de rabdomiólisis cuando las estatinas se asocian a la warfarina y se postula que esto se debe a un mecanismo competitivo en el nivel de los citocromos.

Por último, existen pruebas que sugieren que los polimorfismos genéticos pueden llegar a desempeñar un papel clave en la eficacia, seguridad y tolerabilidad de todos los fármacos. Existen referencias que indican que los polimorfismos de CYP2D6 influyen en la eficacia y tolerabilidad de la simvastatina.

Conclusión

La monoterapia con estatinas es generalmente bien tolerada, con una baja frecuencia de efectos adversos, los cuales son las miopatías y un aumento asintomático de las transaminasas.

Las diversas características farmacocinéticas de las estatinas deben ser consideradas con detenimiento para comprender el variado espectro de las interacciones medicamentosas, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento a largo plazo y los medicados con sustratos o inhibidores del CYP3A4.

9 - "Nuevos" Factores de Riesgo Cardiovascular en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica: Papel del Tratamiento con Ácido Fólico

Bayés B, Pastor MC, Bonal J y Romero R

Hospital Universitari "Germans Trias i Pujol", Barcelona, España

[*"New" Cardiovascular Risk Factors in Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Folic Acid Treatment*]

Kidney International 67(Supl. 93):39-43, 2005

El rápido desarrollo de aterosclerosis en la uremia es un proceso complejo y multifactorial.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de mortalidad y morbilidad en pacientes con enfermedad renal crónica. Los factores de riesgo clásicos, como diabetes mellitus, tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial, sedentarismo y obesidad, y los factores de riesgo asociados con la uremia (hipervolemia, estado hiperdinámico inducido por el acceso vascular, hiperparatiroidismo secundario) no pueden explicar completamente la elevada incidencia de ECV en estos pacientes. Recientes informaciones, han sugerido la hipótesis acerca del papel de otros factores, conocidos como "nuevos", "emergentes" o "no clásicos", tales como la homocisteína (Hcy), los marcadores de la inflamación (proteína C-reactiva) y el daño oxidativo, que deben ser tenidos en cuenta.

Nuevos factores de riesgo cardiovascular (NFRC)

Los pacientes con insuficiencia renal presentan hiperhomocisteinemia, como resultado de un retraso en la eliminación o de una alteración en el metabolismo de la Hcy. De esta manera, mientras que la prevalencia de hiperhomocisteinemia (niveles plasmáticos > 15 mmol/l) en la población general es de alrededor del 5%, en los pacientes sujetos a hemodiálisis este valor se aproxima al 80-90%.

En diferentes estudios fue analizado el papel de la Hcy en el desarrollo de aterosclerosis, y en forma reciente se ha sugerido que la hiperhomocisteinemia moderada puede dañar la función de las células endoteliales de diversas maneras. Un mecanismo posible es la lesión oxidativa, ya que la Hcy se oxida rápidamente cuando se libera al plasma y, como consecuencia de la autooxidación, se genera una gran cantidad de radicales libres (radicales superóxido y peróxido de hidrógeno). Se cree que estos radicales provocan la toxicidad endotelial de la Hcy, en parte porque favorecen la peroxidación de lípidos.

La peroxidación de los lípidos y, en particular, las modificaciones oxidativas de las LDL son factores importantes para el desarrollo de aterosclerosis y, de hecho, existen datos suficientes que indican que la oxidación de las LDL está presente en las lesiones ateroscleróticas en los seres humanos. El título de anticuerpos anti-LDL oxidadas es un marcador ampliamente utilizado para identificar y cuantificar el daño o estrés oxidativo.

El paciente urémico presenta un estado inflamatorio crónico que es resultado de varios factores, como el incremento en la producción de citoquinas y la disminución de su depuración renal, la presencia de insuficiencia cardíaca crónica, arteriosclerosis, enfermedades inflamatorias diversas, infecciones no detectadas y factores relacionados con la diálisis, como incompatibilidad biológica de las membranas de diálisis, o la exposición a endotoxinas y otras sustancias que provocan liberación de estas citoquinas. La proteína C-reactiva es el primer reactante de fase aguda descrito, y es uno de los más importantes de aquellos que presentan incrementos durante el proceso inflamatorio. La relación entre la hiperhomocisteinemia y la inflamación ha sido objeto de diversas investigaciones. En varios estudios que analizaron las consecuencias de la hiperhomocisteinemia en la pared vascular se halló que el factor nuclear kappa B (NF- κ B) se activa a través de un mecanismo oxidativo. Las bajas concentraciones de radicales libres activan enzimas que fosforilan a las proteínas inhibitorias, lo que hace persistir la forma activa del NF- κ B y estimular a los genes blanco. El NF- κ B es un factor de transcripción necesario para la modulación de la respuesta celular inflamatoria. Se sabe además que el control de la liberación de citoquinas y de las moléculas de adhesión como VCAM-1 están mediados parcialmente por la activación del NF- κ B. Otros marcadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa, pueden potenciar el efecto proinflamatorio de la hiperhomocisteinemia y estimular la activación de las moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, e-selectina). Estos marcadores han sido detectados en la aterosclerosis, angina inestable e infarto agudo de miocardio, y se correlacionan con los niveles séricos de proteína C-reactiva.

Relación del ácido fólico con los NFRC

Se han ensayado diferentes tratamientos para el control de la hiperhomocisteinemia, como betaina, serina y N-acetilcisteína; sin embargo, muchos estudios mostraron que los suplementos vitamínicos son los más efectivos. Se ha comprobado que los antioxidantes neutralizan la disfunción endotelial inducida por la hiperhomocisteinemia. En un estudio previo, los autores analizaron por primera vez la relación entre el estrés oxidativo y la Hcy en pacientes dializados y el papel de estos NFRC. En la investigación observaron que en los pacientes con hiperhomocisteinemia moderada a grave (valor medio previo al tratamiento de 38 mmol/l), luego de la administración intravenosa de 10 mg de ácido fólico tres veces a la semana, los valores se redujeron en un 44%, pero sin alcanzar concentraciones normales. Aquí se demostró una reducción del 13% en los títulos de anticuerpos anti-LDL oxidadas. Los resultados sugieren que el ácido fólico ejerce un efecto antioxidante indirecto mediante la

reducción de la acción prooxidante de la Hcy, provocando una disminución del estrés oxidativo.

A pesar de la elevada prevalencia de inflamación en pacientes con insuficiencia renal crónica, las recomendaciones sobre si aquella debería ser objeto de tratamiento, y la forma en la que debería ser instaurado, todavía no se han establecido. Se sabe que el ácido fólico reduce la expresión de las moléculas de adhesión en un 50%. Los autores analizaron el efecto del estado inflamatorio de la respuesta a la homocisteína a los suplementos vitamínicos en 15 pacientes dializados estables que habían recibido 75 mg de ácido fólico por vía intravenosa al final de cada sesión de diálisis. Las concentraciones séricas de proteína C-reactiva no se modificaron luego de la administración. No se halló correlación entre los niveles plasmáticos de Hcy y de proteína C-reactiva; sin embargo, el estudio mostró que un porcentaje disminuido de los niveles de Hcy con el empleo de ácido fólico intravenoso dependió de la concentración plasmática de ácido fólico y del valor basal de proteína C-reactiva. A través de un análisis por regresión, por cada incremento de 1 mg/dl en el valor de esta proteína, el porcentaje de descenso de la Hcy resultó de 1.29%. De esta manera, señalan los autores, los pacientes con un estado inflamatorio menor son aquellos que presentan una mejor respuesta a la administración de ácido fólico.

NFRC y mortalidad

Cuando estos tres NFRC se analizaron juntos, se halló que la relación entre la Hcy, la inflamación, el estrés oxidativo y la ECV en la población de dializados es compleja y, en ocasiones, los resultados fueron contradictorios.

Los investigadores analizaron estos NFRC en 94 pacientes bajo tratamiento de diálisis que recibieron suplementos orales de vitaminas (complejo B y ácido fólico) y que tuvieron un período de seguimiento de 24 meses. Los pacientes presentaron un estado inflamatorio crónico, títulos elevados de anti-LDL oxidadas e hiperhomocisteinemia moderada. Aunque la relación entre estos tres factores fue hipotéticamente posible, no se hallaron correlaciones. El análisis de Cox reveló que la Hcy no fue un factor de riesgo de mortalidad en la población estudiada. La reducción alcanzada en los valores de homocisteína luego de la suplementación vitamínica puede conducir a que los pacientes presenten concentraciones similares de aquella, y a restarle importancia como factor de riesgo cardiovascular y como predictor de mortalidad. Estos resultados, junto con la reducción en la peroxidación de lípidos lograda luego del empleo de ácido fólico, subrayan la importancia de la administración de vitaminas en pacientes con insuficiencia renal para evitar déficit y para neutralizar el estrés oxidativo elevado que, con frecuencia, está presente.

Debería enfatizarse, concluyen los autores, el papel de la inflamación y del estrés oxidativo en la etiopatogenia de la aterosclerosis asociada con la uremia.

10 - Utilidad del Índice Glucémico en la Planificación de la Alimentación

Opperman AM, Venter CS, Oosthuizen W y colaboradores

School of Physiology, Nutrition and Consumer Sciences, North-West Univ. Potchefstroom, Sudáfrica

[Meta-Analysis of the Health Effects of Using the Glycaemic Index in Meal-Planning]

British Journal of Nutrition 92(3):367-381, Sep 2004

El índice glucémico es útil en la dieta para seleccionar alimentos con carbohidratos que permiten reducir el colesterol y mejorar el control de la diabetes.

Hasta hace poco los carbohidratos presentes en la dieta se clasificaban como simples o complejos según el grado de

polimerización. Sus efectos sobre la salud pueden describirse según sus acciones fisiológicas (por ejemplo su capacidad de elevar el nivel de glucosa) que a su vez dependen del tipo de azúcar, la forma física, naturaleza del almidón y de otros componentes de los alimentos. Esta clasificación se conoce como índice glucémico (IG) y representa una forma cuantitativa de valorar la respuesta de la glucosa plasmática posprandial; se expresa como porcentaje de reacción a una porción equivalente de carbohidratos de una comida de referencia, como pan blanco o glucosa. La ingesta de un alimento con un IG elevado, como consecuencia de la respuesta de insulina, puede ocasionar una menor concentración de glucemia en el período posprandial tardío (2 a 3 horas) en comparación con una comida con un bajo IG. La reducción del índice de absorción de carbohidratos mediante el descenso del IG de la dieta puede tener varios beneficios, entre ellos menor demanda de insulina, mejor control de la glucemia y descenso de la concentración de lípidos, factores que pueden contribuir con la prevención de la diabetes y enfermedad cardiovascular (ECV).

La ECV, añaden los autores, es una entidad multifactorial cuya prevalencia se atribuye en parte a la ingesta de dietas ricas en grasas y pobres en fibras. Se sabe que la resistencia a la insulina y la disfunción progresiva de las células beta del páncreas son pasos patogénicos fundamentales en la aparición de la diabetes tipo 2. A su vez, la evidencia epidemiológica y metabólica indica que la acción alterada de la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria contribuyen a las anomalías en el perfil de lípidos e hipertensión, factores que también elevan el riesgo de ECV.

La ECV y la diabetes son consecuencias comunes de cambios desfavorables en el estilo de vida (sedentarismo y dieta con alto valor energético). Sin embargo, aún no se comprende con precisión cuál es el papel del IG en estos aspectos. Los consejos nutricionales convencionales destinados a reducir la ingesta de grasas aumentan el efecto glucémico de la dieta. El tipo y la cantidad de carbohidratos que se consumen influyen en los niveles posprandiales de glucosa. Una dieta rica en carbohidratos refinados y alimentos con IG alto, como pan blanco y papas, se digiere y absorbe rápidamente, con lo cual se produce una carga glucémica elevada y una demanda importante de insulina. Cuando prevalece un estado de resistencia a la insulina y se consumen alimentos con estas características se magnifican la hiperglucemia y la insulinemia posprandiales. En cambio, los alimentos ricos en carbohidratos con IG bajo ejercerían efectos contrarios y serían mucho más beneficiosos para la salud. No obstante, la información aún no es categórica en este sentido y las recomendaciones de las diversas instituciones no son unánimes. El objetivo de este metaanálisis es resumir los resultados de los trabajos realizados al respecto para disponer de evidencia más firme en este contexto.

Métodos

Se revisó la bibliografía entre 1981 y 2003; sólo se consideraron artículos publicados en inglés en sujetos sanos, con diabetes o con ECV. Todos debían incluir un período suficiente de estudio como para determinar el efecto del tratamiento sobre marcadores del metabolismo de carbohidratos (fructosamina y hemoglobina glucosilada [HbA1c]) y lípidos.

Resultados

Se identificaron 413 referencias; finalmente 16 estudios reunieron los criterios de inclusión. Dos trabajos se efectuaron en personas sanas, 2 en pacientes con ECV, 9 en sujetos con diabetes tipo 2 y 3 en pacientes con diabetes tipo 1. Diez estudios fueron transversales y 6 tuvieron diseño paralelo. En total abarcaron 396 participantes, evaluados entre 12 días y 6 meses, con una reducción del IG de 5 a 35 unidades.

No se detectó heterogeneidad en términos de la fructosamina como marcador del metabolismo de los carbohidratos. Se comprobó una reducción estadísticamente significativa en la concentración de fructosamina en pacientes que recibieron una dieta con bajo IG (-0.1 mmol/l; $p = 0.05$). La reducción del IG en los estudios incluidos fue de 24 unidades; el estudio con el mayor tiempo de intervención fue el que mostró el cambio más notorio en la concentración de fructosamina.

Se comprobó un descenso estadísticamente significativo en el nivel promedio de HbA1c en los sujetos asignados a dietas con

bajo IG (cambio de -0.27%; $p = 0.03$). La diferencia en el IG entre las dietas fue de 21 unidades y el cambio más importante se observó en el estudio de 12 semanas de intervención.

En términos de marcadores del metabolismo de lípidos se registró una heterogeneidad moderada para el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) aunque no así para el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), triglicéridos (TG) y colesterol total (CT). El descenso del IG de la dieta en 22 unidades no se asoció con cambios sustanciales en la concentración promedio del HDLc en pacientes con diabetes tipo 2, en individuos con ECV ni en sujetos normales. Siete de 10 estudios encontraron mejoría en los niveles de LDLc en relación con la alimentación con bajo IG, especialmente en individuos con diabetes tipo 2 y en trabajos de mayor duración. Asimismo se comprobó mejoría significativa de las dietas con bajo IG sobre el nivel de CT; 6 de 13 ensayos también encontraron mejoría de los niveles de TG en relación con una alimentación con IG bajo.

Discusión

En relación con el metabolismo de los carbohidratos, 7 y 8 de 13 estudios controlados y aleatorizados valoraron la concentración de fructosamina y HbA1c, respectivamente, e indicaron que las dietas con bajo IG descienden globalmente los marcadores de glucemia. No se registró heterogeneidad sustancial, fenómeno que sugiere que los efectos de las dietas con bajo IG son uniformes.

Los autores recuerdan que la fructosamina es un índice de control de la glucemia a corto plazo (2 semanas). La albúmina glucosilada es el elemento principal de la fructosamina y tiene una vida media de sólo 12 días, lo cual explica la utilidad de este parámetro como marcador a corto plazo. En cambio, la HbA1c es un indicador a largo plazo del metabolismo de los carbohidratos (aproximadamente 6 semanas).

En relación con los marcadores del metabolismo lipídico, la información en conjunto parece indicar que las dietas con bajo IG mejoran significativamente la concentración de CT y ejercen cambios favorables sobre el LDLc. El nivel de TG y de HDLc no parece modificarse, añaden los expertos.

Conclusiones

La incorporación del IG en la selección y planificación de la dieta podría afectar favorablemente el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos, conclusión avalada por más de 20 años de investigación. Las dietas con bajo IG mejoran sustancialmente el control de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 y, en términos del metabolismo de lípidos, influyen favorablemente sobre la concentración de CT y de LDLc, en estos enfermos. Debe realizarse mayor investigación en sujetos sin diabetes para establecer con precisión la influencia de estas dietas sobre el HDLc, LDLc y CT. Todo indica que el IG es una herramienta adecuada para seleccionar alimentos ricos en carbohidratos. Las dietas con bajo IG son más saludables, concluyen los especialistas.

11 - Estatinas para la Prevención del Accidente Cerebrovascular. Decepción y Esperanza

Amarencu P y Tonkin AM

Denis Diderot University-Paris VII; Formation de Recherche en Neurologie Vasculaire (Association Claude Bernard), París, Francia

[*Statins for Stroke Prevention: Disappointment and Hope*]

Circulation 109(3):44-49, Jun 2004

Disminuyen los eventos coronarios en sobrevivientes de ictus, aunque aún no se demostró que alteren la incidencia de accidente cerebrovascular recurrente.

En la última década quedó demostrado que las estatinas disminuyen notablemente los eventos coronarios en la

prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria (EC). En los sujetos con EC o en aquellos con riesgo elevado (hipertensos y diabéticos), también pueden reducir el ACV.

El colesterol como factor de riesgo de ACV

Todavía es controvertido el papel de la hipercolesterolemia como factor de riesgo de ACV. Un metaanálisis de 45 cohortes con 450 000 sujetos y 13 000 ACV no detectó relación entre los niveles del colesterol total y el ictus. Sin embargo el *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) demostró que el riesgo de muerte debido a ictus no hemorrágico aumentó con el incremento de los valores de colesterol en 351 000 hombres de entre 35 y 57 años.

En el mismo estudio se observó una asociación negativa con el ACV hemorrágico para los niveles de colesterol inferiores a 201 mg/dl. En esta asociación, a menores niveles de colesterol mayor es el riesgo de ACV hemorrágico, fenómeno que sugiere una posible relación en U entre el colesterol y el ictus. Esta asociación fue particularmente notable en hombres hipertensos. Un metaanálisis que incluyó poblaciones chinas y japonesas también comprobó la asociación entre los niveles de colesterol y el ACV.

Existen varias explicaciones posibles para la falta de asociación entre los niveles de colesterol y el ictus en la mayoría de los estudios epidemiológicos y de observación. Los primeros no consideraron la relación entre el colesterol y el riesgo de ACV en una cohorte de riesgo elevado. Además, debido a que las cohortes fueron elegidas principalmente para estudiar EC, incluyeron sujetos de mediana edad en riesgo de sufrir infarto miocárdico (IAM) mientras que el infarto cerebral suele producirse en mayores de 70 años. Asimismo, el tratamiento más intensivo de los factores de riesgo puede haber disminuido la incidencia de ACV. Por último, los eventos cerebrovasculares no fueron analizados de acuerdo con los subtipos de ictus en la mayoría de los estudios prospectivos o de casos y controles. La prevalencia de causas aterotrombóticas de ictus en sujetos de mediana edad es baja y las causas más frecuentes (embolia asociada con miocardiopatía, disección aórtica) por lo general no están asociadas con los niveles de colesterol.

Estatinas para la prevención del ACV

Los estudios más antiguos sobre terapia hipolipemiente con dieta o fármacos no comprobaron la reducción de la incidencia de ictus, como tampoco lo hicieron los primeros estudios de estatinas para la prevención primaria de la EC. Debido a que la media de edad de los pacientes en estos estudios de prevención primaria era baja, la incidencia de ictus también lo fue. Sin embargo, numerosos trabajos con estatinas en pacientes con EC y estudios de prevención primaria recientes que incluyeron población en riesgo elevado demostraron una disminución en la incidencia de ictus.

Una compilación de la información proveniente de los 9 estudios más importantes sobre estatinas, con 70 070 pacientes con EC o en riesgo, demostró que el ictus se produjo en 1 501 de 34 739 pacientes (4.3%) del grupo control y en 1 215 de los 35 331 (3.4%) sujetos tratados con estatinas, lo que significa una reducción del riesgo relativo del 21% y una reducción del riesgo absoluto del 0.9% (es decir, se previnieron 9 ACV cada 1 000 pacientes tratados durante 5 años). En comparación, los metaanálisis demostraron que en pacientes similares, los agentes antiplaquetarios previenen 17.3 ictus y que el ramipril evita 17 ictus cada 1 000 pacientes tratados durante 5 años, valores que ascienden a 27 y 45 respectivamente, en caso de ACV previo.

Riesgo cardiovascular general

En la práctica, los resultados obtenidos con las estatinas en la mayoría de los trabajos importantes no pueden ser aplicados directamente a todos los pacientes con ictus. Esto se debe a que los efectos relativamente modestos sobre el ACV (en comparación con otras estrategias preventivas) se obtuvieron principalmente de individuos con EC establecida y no de sujetos con ACV isquémico sin EC, quienes conforman la mayoría de las personas con ictus. Además, gran parte de los pacientes en los estudios con estatinas eran hombres, mientras que los sexos se

encuentran igualmente distribuidos en la población con ictus (53% de sexo masculino). Asimismo, los participantes de los estudios eran relativamente jóvenes con bajas tasas de hipertensión (menor del 40%), inferiores a las de los pacientes con ACV (55% al 60%). Por último, las tasas de ictus fueron relativamente bajas (3% al 5% en el lapso de 5 a 6 años) en comparación con las tasas de individuos con ACV previo (4% al 8% por año).

En el *Heart Protection Study* (HPS), el 65% de la muestra presentaba EC, 16% sufrió un ictus y el 9% experimentó ACV sin EC diagnosticada. En la cohorte de 20 536 individuos, la simvastatina se asoció con una reducción del 24% en el riesgo relativo de eventos vasculares importantes (muerte coronaria, infarto miocárdico no mortal, ictus no mortal, procedimientos de vascularización) y una reducción del 25% en el riesgo relativo de ictus isquémico. Los pacientes con antecedentes de ictus experimentaron una disminución del 19% en el riesgo relativo de eventos vasculares importantes, y aquellos con EC mostraron una reducción del 23%. El HPS también demostró una disminución significativa del ictus isquémico en los diabéticos. La edad es el determinante principal del riesgo absoluto de futuros eventos cardiovasculares. En el estudio PROSPER con 5 804 participantes (52% de mujeres) de entre 70 y 82 años con niveles de colesterol comprendidos entre 155 y 348 mg/dl, la mitad de la muestra presentó un perfil de riesgo elevado y la otra mitad evidencia enfermedad vascular establecida. La reducción en un 15% del riesgo relativo de muerte coronaria, IAM mortal y de ictus no mortal fue importante. La pravastatina no modificó la incidencia de ictus ni alteró la disminución de la función cognitiva en los ancianos. Sin embargo, la experiencia confirmó que las estatinas pueden ser utilizadas con seguridad en pacientes de cualquier edad.

Por otra parte, el *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) incluyó 19 342 pacientes hipertensos con más de 3 factores de riesgo cardiovasculares que recibieron betabloqueantes solos o con diuréticos o amlodipina sola o con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. Un grupo de 10 305 pacientes con niveles de colesterol menores de 251 mg/dl recibieron además 10 mg de atorvastatina o placebo. El tratamiento con la estatina produjo una reducción del 27% en el riesgo relativo de ictus mortal y no mortal, beneficios que aparentemente se produjeron desde el inicio del seguimiento. Los hallazgos de estos estudios coinciden con la necesidad de un enfoque global en la evaluación del riesgo cardiovascular para la prevención del ACV.

El tratamiento con una estatina fue muy eficaz en pacientes con EC, con varios factores de riesgo y en aquellos con niveles de colesterol normales e hipertensión.

Estatinas y prevención de ACV

Los estudios de observación todavía no demostraron una asociación clara entre los niveles de colesterol y el ACV. Los estudios con estatinas y gemfibrozil en sobrevivientes de IAM ofrecen evidencia del papel etiológico de los lípidos en el ictus y de los efectos no hipolipemiantes de estos agentes. Al evitar los IAM recurrentes, las estatinas pueden reducir la trombosis mural en el ventrículo izquierdo, que puede contribuir a la menor incidencia de ACV. En el análisis según los subtipos de ictus en el *Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID), los efectos fueron superiores en el grupo con cardioembolia (-32%) y en aquellos con ictus debido a arteriopatía lacunar (-44%) respecto del grupo aterotrombótico (-10%).

En el *Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering* (MIR-ACL), llevado a cabo en pacientes con angina inestable o IAM sin onda Q, se observó una reducción del riesgo en la incidencia de ictus (51%). Se ha sugerido que las estatinas disminuyen el riesgo de ACV al reducir la presión arterial. Una diferencia de sólo 2 mm Hg en los valores de presión diastólica puede producir una reducción del 15% en el riesgo de ictus, y un estudio reveló que las estatinas disminuyen la presión sistólica y diastólica en pacientes con hipercolesterolemia e hipertensión no tratada.

Existe una estrecha relación entre los niveles de colesterol y la aterosclerosis. En el Estudio Framingham, la estenosis carotídea moderada se asoció con elevaciones de la presión sistólica y del colesterol. Estos resultados sugieren que los efectos de factores de riesgo importantes impactan en el desarrollo de la estenosis carotídea. Las estatinas podrían ejercer un efecto directo sobre las placas de aterosclerosis en las arterias carótida y vertebrobasilar. Los agentes reducen la progresión de la estenosis carotídea en sujetos sin eventos cardíacos o cerebrovasculares previos y pueden disminuir el grosor de la íntima y media en sujetos con hipercolesterolemia o EC.

La reducción más agresiva del colesterol podría tener un efecto mayor sobre la aterosclerosis carotídea. Las estatinas podrían promover la estabilización de las placas ateroscleróticas mediante efectos biológicos directos sobre la función endotelial, las placas arteriales, los promotores biológicos de la inestabilidad de las placas, la trombosis y las proteínas involucradas en los procesos inflamatorios. Las anomalías lipídicas también podrían afectar la enfermedad del vaso pequeño, y las estatinas parecen mejorar la reactividad vasomotora cerebral. En la arteriopatía lacunar existe una interacción entre el colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad oxidadas y la función endotelial, que es importante para la vasorreactividad y que puede estar alterada en los vasos pequeños. Debido a sus efectos pleiotrópicos, las estatinas pueden interactuar con la función endotelial para modificar la vasorreactividad de las arterias pequeñas.

Prevención secundaria del ACV

Aunque el HPS demostró que las estatinas disminuyen la incidencia de eventos vasculares importantes, esta reducción se debió a la menor incidencia de eventos de EC sin variación de la recurrencia de ACV. Sin embargo, la experiencia estableció la reducción en el riesgo relativo de endarterectomía o de angioplastia carotídea con las estatinas, fenómeno compatible con un claro impacto en la progresión de la estenosis carotídea que, por lo tanto, tiene la posibilidad de disminuir la recurrencia de ACV. El *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) está evaluando la eficacia de la terapia con estatinas en la prevención del ictus recurrente. Los pacientes provienen de unidades especializadas en ACV, medida que asegura la representación apropiada de la población con ictus. Los criterios de valoración primarios comprenden al ACV mortal y no mortal, y el seguimiento de 4 700 sujetos con ictus o ataque isquémico transitorio tratados con 80 mg diarios de atorvastatina o placebo se extenderá por 5 años.

Conclusión

Las estatinas ejercen efectos favorables en pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria así como en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular en cohortes de alto riesgo. Estos fármacos, además, disminuyen la incidencia de ictus en los pacientes de riesgo elevado. Los resultados de los estudios con estos hipolipemiantes respaldan las estrategias terapéuticas basadas en el riesgo cardiovascular global. Finalmente, las estatinas reducen la incidencia de eventos coronarios en sujetos con ictus previo, aunque todavía no está demostrado que modifiquen la incidencia de ictus recurrente.

12 - Estudio Abierto, Aleatorizado y Cruzado, con Tres Intervenciones sobre los Efectos de la Coadministración de Rosuvastatina y Fenofibrato en las Propiedades Farmacocinéticas de la Rosuvastatina y del Ácido Fenofibrato en Voluntarios Sanos

Martin PD, Dane AL, Schneck DW y Warwick MJ

Macclesfield, Reino Unido y Delaware, EE.UU.

[An Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Trial of the Effects of Coadministration of Rosuvastatin and Fenofibrate on the Pharmacokinetic Properties of Rosuvastatin and Fenofibrato Acid in Healthy Male Volunteers]

Clinical Therapeutics 25(2):459-471, 2003

La administración conjunta de rosuvastatina y fenofibrato no produce alteraciones significativas en las propiedades farmacocinéticas de ambas drogas.

Introducción

La rosuvastatina es un eficaz inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, creado para el tratamiento de la dislipidemia. Comparado con el placebo, hasta 80 mg del agente producen reducciones significativas en los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) (65%), colesterol total (47%) y apolipoproteína B (55%). La droga también disminuye los niveles de triglicéridos (35%) y aumenta los del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). La rosuvastatina es una droga hepatoselectiva, selectividad que se debe a procesos de transporte activo en el hígado. La biodisponibilidad oral absoluta del agente asciende al 20%, con una absorción mayor del 20%. La exposición sistémica es proporcional a la dosis entre los 10 y 80 mg. El tiempo de concentración máxima varía entre las 3 y 5 horas (dosis de 10 a 80 mg) y la vida media de eliminación se aproxima a las 20 horas. La droga es metabolizada lentamente por los hepatocitos y el 90% del agente se elimina por heces, fundamentalmente no modificado.

Quienes no responden a la monoterapia con rosuvastatina podrían beneficiarse con la adición de otro hipolipemiente. El fenofibrato (prodroga del ácido fenofibrato) es un agente que no actúa mediante la inhibición de la HMG-CoA reductasa, sino que activa a los receptores activadores del proliferador de peroxisomas. Por lo tanto, su combinación con la estatina podría ofrecer beneficios aditivos o sinérgicos. El fenofibrato es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del sistema citocromo P-450, por lo que podría interactuar con algunas estatinas. Sin embargo, estudios *in vitro* indican que la rosuvastatina no es metabolizada por CYP3A4. En la presente experiencia los autores evaluaron los efectos de la coadministración de rosuvastatina y fenofibrato en la farmacocinética de ambos agentes para establecer si pueden combinarse en sujetos con dislipidemia que no responden a la monoterapia.

Métodos

La población de estudio incluyó a 14 voluntarios sanos con edades comprendidas entre los 18 y 65 años. El trabajo constó de 3 períodos terapéuticos de 7 días de duración, separados entre sí por 3 semanas de descanso. En cada período, los voluntarios recibieron 10 mg de rosuvastatina una vez al día, 67 mg de fenofibrato 3 veces al día y rosuvastatina más fenofibrato. Los participantes fueron sometidos a la evaluación final de la tolerabilidad y a un examen físico a los 14 días de finalizada la experiencia. Para los ensayos con rosuvastatina, las muestras de sangre se extrajeron 0.75 minutos antes de la primera dosis de los 3 períodos en los días 1, 2, 3, 6 y 7, y a las 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 14, 30, 48, 54 y 72 horas de la administración de la droga en el séptimo día de tratamiento.

Por otra parte, para el análisis del fenofibrato, las muestras de sangre se extrajeron 0.75 minutos antes de la primera dosis de los 3 períodos en los días 1, 2, 3, 6 y 7, y a las 0.5, 1, 2, 3, 4, 5,



Información adicional en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, otros autores, palabras clave en inglés y español, conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

6 y 8 horas posteriores a la dosis diaria de la droga sola o combinada al séptimo día de tratamiento. Los parámetros farmacocinéticos evaluados incluyeron el área bajo la curva de concentración-tiempo entre las 0 y 24 horas (ABC_{0-24}) y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de la rosuvastatina en presencia y ausencia de fenofibrato, y el ABC_{0-8} y la $C_{m\acute{a}x}$ de ácido fenofibrato en presencia y ausencia de la estatina. Por último, la evaluación de la tolerabilidad incluyó informes de eventos adversos, pruebas de laboratorio, signos vitales, hallazgos en el electrocardiograma y exámenes físicos.

Resultados

La evaluación de las concentraciones de rosuvastatina predosis en los días 2, 3, 6 y 7 indicó que el estado de equilibrio se alcanzó dentro de los 7 días en presencia y ausencia de fenofibrato. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina al séptimo día fueron similares en presencia o ausencia del otro agente. Los autores comprobaron aumentos menores del ABC_{0-24} y $C_{m\acute{a}x}$ de la estatina cuando se administró junto con la otra droga. Las otras variables farmacocinéticas de la rosuvastatina no se vieron afectadas por la administración del fenofibrato.

Por otra parte, la evaluación de las concentraciones de ácido fenofibrato en los días 2, 3, 6 y 7 indicó que el equilibrio se alcanzó a los 7 días de su administración en presencia y ausencia de rosuvastatina. Las concentraciones plasmáticas del fenofibrato en el séptimo día fueron similares en ausencia y presencia de la estatina. El ABC_{0-8} y la $C_{m\acute{a}x}$ fueron similares cuando el fibrato se administró junto con la estatina. Las otras variables farmacocinéticas de la droga no se vieron afectadas por la combinación con el otro agente.

Los 2 fármacos fueron bien tolerados solos o combinados. El 29%, 36% y 57% de los sujetos tratados con rosuvastatina, fenofibrato y ambos agentes, respectivamente, experimentaron efectos adversos, de carácter leve. La cefalea fue la reacción colateral registrada con mayor frecuencia. No se estableció ningún perfil de eventos adversos particular en los grupos. Por último, las intervenciones no produjeron aumentos clínicamente importantes en las concentraciones de las enzimas hepáticas ni cambios significativos en los niveles de bilirrubina total, proteínas totales y albúmina.

Conclusión

El artículo revela que la rosuvastatina y el fenofibrato pueden ser administrados en forma conjunta debido a los cambios mínimos que experimentan las farmacocinéticas de ambas drogas. Asimismo, los dos agentes son bien tolerados, solos o combinados. Por lo tanto, la combinación de ambos hipolipemiantes constituye una opción terapéutica segura en los pacientes con dislipidemia que no responden a la monoterapia con la estatina.

13 - Metaanálisis: Hemoglobina Glucosilada y Enfermedad Cardiovascular en la Diabetes Mellitus

Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G y colaboradores

Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health and Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

[Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus]

Annals of Internal Medicine 141(6):421-431, Sep 2004

La hiperglucemia crónica se asoció con un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

Los pacientes con diabetes mellitus (DBT) tienen un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular (ECV). Al respecto, el riesgo

de muerte por ECV en los individuos diabéticos es dos veces mayor en comparación con las personas sin DBT. La DBT se considera un factor de riesgo independiente de ECV. Las pruebas disponibles asocian a la hiperglucemia crónica con las complicaciones microvasculares de la DBT tales como retinopatía, neuropatía y nefropatía. Los ensayos clínicos aleatorizados demostraron que la mejoría en el control glucémico reduce sustancialmente la incidencia de patología microvascular en los pacientes diabéticos. Sin embargo, la influencia del control glucémico sobre las complicaciones macrovasculares tales como enfermedad coronaria (EC), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad arterial periférica es menos clara. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) refleja el control glucémico a largo plazo y representa una medida más exacta y estable que los niveles de glucemia en ayunas. Los autores realizaron una reseña sistemática para caracterizar la relación de riesgo entre el control glucémico a largo plazo (medido por la HbA1c) y la ECV (enfermedad arterial periférica, EC y patología cerebrovascular) en personas con DBT tipo 1 y tipo 2.

Métodos

Se revisaron en forma sistemática los estudios prospectivos de cohorte sobre HbA1c y ECV en personas con DBT. La búsqueda en Medline comprendió 1966 a julio de 2003. En forma independiente fueron revisados los artículos y extrajeron los datos mediante formularios estandarizados. Los datos extraídos fueron edad, porcentaje de hombres y mujeres, tamaño de la muestra, criterios de valoración, duración del seguimiento, método de medición de la HbA1c, resultados principales, metodología estadística, número de individuos incluidos en el análisis final y variables incluidas en los modelos ajustados. Para cada estudio prospectivo que cumplió los criterios de inclusión, se extrajeron o derivaron las estimaciones de riesgo (cociente de posibilidades [odds ratio, OR], riesgo relativo [RR]) con los intervalos de confianza del 95% (IC) para la asociación entre riesgo cardiovascular (basado en la aparición de eventos durante el seguimiento) y los valores medios basales o actualizados de HbA1c. Los criterios de valoración de ECV definidos *a priori* fueron EC mortal y no mortal (infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad cardíaca isquémica), patología cerebrovascular (ACV mortal y no mortal), enfermedad arterial periférica (enfermedad arterial periférica de miembros inferiores, amputación y claudicación) y un grupo combinado que incluyó EC y ACV sin enfermedad arterial periférica. En cuanto a la metodología estadística, se realizó un metaanálisis separado para cada criterio de valoración cardiovascular y para las muestras de personas con DBT tipo 1 y tipo 2. La comparación metaanalítica se basó en la estimación del RR sumario ajustado para cada cohorte estudiada a partir de un modelo multivariado. El RR estimado se convirtió para reflejar el incremento en 1 unidad en el porcentaje de HbA1c. Debido a la sustancial heterogeneidad cualitativa y cuantitativa entre los estudios, se utilizó un modelo de efectos aleatorios para agrupar las estimaciones de riesgo. Se evaluó el sesgo de publicación mediante las pruebas de Begg y Egger y los gráficos en forma de embudo. Los análisis de sensibilidad evaluaron la influencia relativa de cada estudio en cada subgrupo de análisis.

Resultados

La búsqueda identificó 694 artículos publicados, de los cuales se revisaron 69 y de éstos se incluyeron en esta reseña 13. El tamaño de la muestra osciló de menos de 100 participantes a más de 5 000. El método de medición de la HbA1c varió entre los estudios; la mayoría utilizó cromatografía líquida de alta resolución. La mayoría de los ensayos usaron definiciones estándar tales como los criterios de la OMS o los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión, para definir los criterios de valoración de ECV. La extensión del ajuste para los potenciales factores de confusión en la relación entre ECV y los niveles de HbA1c varió considerablemente entre los estudios. Aproximadamente la mitad utilizó métodos de selección automatizados para determinar las covariables en los modelos multivariados, mientras que sólo 3 ensayos realizaron el ajuste simultáneo para factores de riesgo conocidos de ECV tales

como edad, sexo, perfil lipídico, presión arterial y hábito de fumar. El RR conjunto de los 3 estudios sobre HbA1c y EC en personas con DBT tipo 1 fue de 1.15 (IC 0.92-1.43) por cada incremento en 1 punto en el porcentaje de HbA1c; mientras que para los 2 ensayos sobre HbA1c y enfermedad arterial periférica, el RR sumario fue de 1.32 (IC 1.19-1.45). Ningún estudio estimó el riesgo para ACV por nivel de HbA1c en los pacientes con DBT tipo 1. El RR conjunto para ECV total en personas con DBT tipo 2 (según 10 estudios independientes sobre EC sola, ACV solo y ACV más EC) fue de 1.18 (IC 1.10-1.26) por cada punto de incremento en el porcentaje de HbA1c. El RR sumario de los 5 ensayos independientes que analizaron el nivel de HbA1c y el riesgo de EC fue de 1.13 (IC 1.06-1.20) por cada punto de incremento en el porcentaje de HbA1c. El RR global de EC mortal (combinación de 5 ensayos) fue de 1.16 (IC 1.07-1.26); mientras que los RR sumarios de ACV (3 estudios) y de enfermedad arterial periférica (3 ensayos) fueron de 1.17 (IC 1.09-1.25) y 1.28 (IC 1.18-1.39) por cada punto de incremento en el porcentaje de HbA1c.

Los análisis de sensibilidad indicaron que todos los estudios incluidos en las estimaciones globales de riesgo parecieron contribuir en forma similar (ningún ensayo tuvo una influencia sustancial). Se observaron algunos indicios de sesgo de publicación en estos estudios de cohorte. En los ensayos más grandes y más precisos hubo una tendencia hacia la presencia de estimaciones de RR más pequeñas. Tanto las pruebas de Begg como de Egger fueron significativas ($p < 0.05$) para el mayor subgrupo de análisis (EC más ACV). Sin embargo, el pequeño número de estudios independientes impidió extraer conclusiones definitivas sobre el sesgo de publicación. También se observó una heterogeneidad significativa en los estudios de ECV en personas con DBT tipo 2, aunque el número escaso de ensayos limitó la identificación de las posibles fuentes de la heterogeneidad.

Discusión

Comentan los autores que los datos del metaanálisis avalan la existencia de un incremento moderado en el riesgo cardiovascular con los niveles crecientes de HbA1c en personas con DBT. Esta asociación parece ser similar en los pacientes con DBT tipo 1 y DBT tipo 2 y se encontró en diversas poblaciones. La magnitud del efecto para ECV total, EC mortal y no mortal y ACV fue similar. Se propusieron diversos mecanismos biológicos plausibles para explicar la posible relación directa entre los niveles crónicamente elevados de glucemia y la EC. La glucosa puede reaccionar con diferentes proteínas y producir alteraciones estructurales con el deterioro subsiguiente en la función proteica y tisular. Tales alteraciones como la formación de productos finales de la glucosilación avanzada pueden contribuir a las complicaciones a largo plazo de la DBT, así como a la disfunción endotelial, los cambios en la distensibilidad arterial, la formación de placas ateromatosas y aterosclerosis. Los procesos fisiopatológicos por los cuales la hiperglucemia contribuye a la ECV son probablemente graduales y acumulativos, durante décadas de exposición a los niveles de glucemia crónicamente elevados. Esta posibilidad sugiere que la mayoría de los estudios, inclusive los ensayos clínicos, pueden tener un periodo de seguimiento insuficiente para detectar un incremento moderado en el riesgo. Entre las limitaciones del metaanálisis señalan: la posibilidad de sesgo de publicación, el pequeño número de estudios y la heterogeneidad de los resultados de los ensayos.

Conclusión

Los datos de este metaanálisis sugieren que la hiperglucemia se asocia con un riesgo incrementado de ECV en personas con DBT. Debido a que la ECV es la causa más común de muerte en los pacientes con dicha enfermedad, es necesaria la realización de más estudios para dilucidar el efecto independiente de la HbA1c en la predicción de ECV en este grupo de individuos. Además, es probable que la mejoría en el control glucémico pueda disminuir el riesgo de ECV, aunque se requiere confirmación mediante ensayos clínicos más amplios.

14 - Nuevos Factores de Riesgo de Aterosclerosis para la Evaluación Global del Paciente

Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES y colaboradores

Institut Pasteur de Lille, Lille, Francia

[New Risk Factors for Atherosclerosis and Patient Risk Assessment]

Circulation 109(3):15-19, Jun 2004

La valoración de los tradicionales factores de riesgo en combinación con nuevos elementos emergentes de riesgo permitiría una mejor clasificación del perfil del paciente y, por lo tanto, un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico.

Durante la última década se han producido cambios sustanciales en la valoración de los factores de riesgo cardiovascular. Se ha comprendido que su sumatoria –el perfil global de riesgo– tiene mayor valor predictivo que cada uno de los componentes por separado. En esta revisión, los autores resumen las pruebas disponibles para cada uno de ellos. En algunos casos, aún existe controversia en términos de la inclusión o no de un individuo en el momento de calcular el perfil de riesgo a largo plazo. Por ejemplo, la escala de valoración Framingham adoptada por el *US National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III –ATP III [2002])*, utiliza los factores de riesgo tradicionales; entre ellos, edad, sexo, colesterol total, colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y alta densidad (HDLc), hipertensión sistólica y tabaquismo. En cambio, el puntaje más reciente establecido por el *Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM [2002])* identifica 8 variables de riesgo: edad, LDLc, tabaquismo, HDLc, presión arterial sistólica, antecedente familiar de infarto de miocardio prematuro, diabetes e hipertrigliceridemia. No obstante la falta de coincidencia, es necesario seguir teniendo en cuenta el surgimiento de nuevos factores que permitan mejorar la predicción futura de riesgo y determinar el tratamiento óptimo para cada paciente.

Factores de riesgo metabólicos

Diabetes, intolerancia a la glucosa (IG) e hiperglucemia en ayunas

Estudios epidemiológicos mostraron que los pacientes con diabetes e IG tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria. En los primeros 20 años del estudio Framingham, la incidencia de enfermedad cardiovascular en hombres con diabetes fue 2 veces mayor respecto de los que no presentaban esta enfermedad; en mujeres fue 3 veces más alta. Los datos de esta investigación confirmaron que la hiperglucemia prolongada aumenta el riesgo de microalbuminuria. Esta alteración y la isquemia de miocardio silenciosa tuvieron un claro valor predictivo de futuros eventos cardiovasculares en pacientes asintomáticos con diabetes tipo 2. El *Framingham Offspring Study* evaluó las consecuencias de las alteraciones metabólicas en 325 individuos de 31 a 73 años. El 11.2% presentaba IG; el 9.9%, diabetes; y el 14.5%, resistencia a la insulina. En comparación con los individuos con tolerancia normal a la glucosa, los participantes con IG o con diabetes presentaron probabilidad mucho mayor de padecer aterosclerosis coronaria subclínica, si se tiene en cuenta el puntaje de calcio en el lecho coronario en la tomografía por emisión de electrones. El NCEP refiere que la diabetes es un equivalente de riesgo de enfermedad cardiovascular, y le adjudicándole el mismo riesgo a 10 años que a la patología cardíaca establecida. En estos individuos se recomienda disminuir el LDLc y el colesterol total, del mismo modo que en personas con enfermedad cardiovascular.

Síndrome metabólico

Según los criterios del NCEP, se considera síndrome metabólico a la presencia de 3 o más de las siguientes situaciones: hipertrigliceridemia igual o por encima de los 150 mg/dl; HDLc por debajo de 40 mg/dl en hombres y de los 50 mg/dl en mujeres; hiperglucemia en ayunas (igual o superior a los 110 mg/dl); hipertensión (igual o superior a 130/85 mm Hg); e incremento de

la circunferencia de cintura (más de 102 cm en mujeres y 88 cm en varones). Independientemente de la definición que se utilice, se considera que la presencia del síndrome metabólico aumenta el riesgo cardiovascular para cualquier nivel de LDLc. La hipertrigliceridemia y la baja concentración de HDLc son el patrón característico del síndrome metabólico que, además, tienen una estrecha relación con la resistencia a la insulina. Sus consecuencias cardiovasculares desfavorables son mayores en mujeres que en varones. La leptina es una proteína que interviene en el metabolismo de las grasas y que se correlaciona estrechamente con la resistencia a la insulina y con otros marcadores del síndrome, independientemente de la adiposidad. Se ha propuesto recientemente que los niveles elevados de leptina constituyen un factor independiente de riesgo cardiovascular.

Factores de riesgo lipídicos

Triglicéridos

Un metaanálisis de 17 estudios prospectivos halló que la hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular. Datos del estudio PROCAM mostraron una relación significativa entre la hipertrigliceridemia y el riesgo cardiaco, independientemente de los niveles de LDLc o HDLc. Ningún trabajo prospectivo controlado demostró los beneficios con el descenso aislado de los triglicéridos, lo cual probablemente se deba a que las drogas disponibles también afectan otras fracciones de lípidos o lipoproteínas. Aunque la escala de puntuación del PROCAM considera a los triglicéridos como un factor independiente de riesgo, las guías del NCEP ATP III no lo hacen, aunque lo ponen de relieve en mayor medida que las del ATP II.

Lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos

Comprenden una gran variedad de partículas de lipoproteínas nativas y metabólicamente modificadas. La capacidad de entrar en el área subintima de la vasculatura está inversamente relacionada con el tamaño de la partícula de lípido. Mientras que los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL [*very-low-density lipoprotein*]) grandes no pueden atravesar la capa endotelial, las partículas de VLDL más pequeñas, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL [*intermediate-density lipoprotein*]) y las LDL pueden pasar al espacio subintimo. Se observó una relación directa entre VLDL (pequeñas) / IDL y aterogénesis. Las lipoproteínas remanentes derivadas de los quilomicrones y las VLDL también promueven aterogénesis. Las VLDL y la apolipoproteína (Apo) C-III en las VLDL y LDL predicen de modo más confiable el riesgo cardiovascular respecto del nivel de triglicéridos.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) [Lp(a)] se forma por la unión de una lipoproteína estructuralmente similar a la LDL en su composición proteica y lipídica a una apolipoproteína(a) rica en carbohidratos. Las partículas de Lp(a) contienen apo(a) y apo B. Hasta el momento, ningún estudio ha demostrado que el descenso de la Lp(a) disminuya el riesgo cardiovascular. Sin embargo, casi todas las investigaciones retrospectivas hallaron una importante asociación entre los niveles altos de Lp(a) y la patología cardiovascular. En cambio, los resultados de estudios prospectivos fueron variables. Un metaanálisis reciente indicó que la concentración de Lp(a) en plasma es un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres. Esta conclusión fue confirmada por el *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction* (PRIME [2002]) en más de 9 000 hombres de 50 a 59 años sin patología cardiovascular al inicio del estudio. En ellos, la Lp(a) se relacionó significativamente con la aparición de enfermedad cardiovascular. La proteína aumentó especialmente el riesgo de infarto y de angina de pecho en hombres con nivel alto de LDLc.

Homocisteína

El metabolismo alterado de la homocisteína (HC) ha sido involucrado en aterosclerosis, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica. Las causas de la hiperhomocisteinemia (HHC) incluyen factores genéticos, deficiencia de vitaminas, uso de ciertas drogas y alteración de la función renal. Asimismo, aparentemente hay una relación directa

entre HC, tabaquismo, diabetes, obesidad e hipertensión. El mecanismo exacto por el cual los niveles elevados de HC se reflejan en el incremento del riesgo cardiovascular todavía se encuentra en discusión. Hasta la fecha, más de 80 estudios transversales, de casos y controles y de cohorte han relacionado a la HHC con riesgo cardiovascular.

Factores trombotogénicos/hemostáticos

Por causas que aún no se comprenden por completo, la incidencia de enfermedad cardiovascular es mayor en Irlanda del Norte que en Francia. El estudio PRIME (2003) analizó la posible asociación entre la concentración plasmática de fibrinógeno y la actividad del factor VII con la incidencia de patología cardiaca. Los niveles de inicio de fibrinógeno fueron significativamente más altos en Belfast que en Francia, siendo también superiores en participantes de ambos países que sufrieron eventos coronarios respecto de los que no presentaron estos episodios. La relación siguió siendo significativa después del ajuste según otros factores de riesgo cardiovasculares. En cambio, no se observó una variación geográfica clara en la concentración del factor VII y no se registró relación entre este parámetro y el riesgo de eventos coronarios. Los factores tradicionales de riesgo explicaron el 25% del exceso de riesgo en Belfast en comparación con Francia, mientras que el fibrinógeno aislado fue responsable del 30%. Los hallazgos suman una prueba epidemiológica, la cual refiere que la concentración plasmática elevada de fibrinógeno constituye un factor potencial de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Proteína C-reactiva (PCR) y otros marcadores inflamatorios

La aterosclerosis constituye un estado inflamatorio crónico y las variables inflamatorias –interleuquina (IL) 6, factor de necrosis tumoral alfa– tienen valor predictivo de enfermedad cardiovascular en el futuro. Los estudios sugieren que la PCR tiene valor adicional respecto de los factores tradicionales de riesgo. La concentración de PCR se asocia con calcificación coronaria epicárdica subclínica en hombres y mujeres. También se encuentra elevada en pacientes que mueren súbitamente por patología coronaria grave. En un estudio (Ridker PM y colaboradores, 2000) se observó que los niveles elevados de PCR constituyen un factor de riesgo independiente de parámetros tradicionales como colesterol total, HDLc, edad, tabaquismo, índice de masa corporal y presión arterial. En individuos con dislipemia el incremento de la PCR se asocia con placas avanzadas en carótida; asimismo, la aterosclerosis carotídea de inicio precoz se relaciona con mayor espesor de la íntima y media y con elevación de los marcadores inflamatorios en suero. La *American Heart Association* propuso recientemente la determinación opcional de la PCR para la identificación de pacientes sin enfermedad cardiovascular que podrían estar expuestos a mayor riesgo que el que se estima a partir de las variables convencionales de riesgo. Este parámetro adicional podría ocasionar la realización de nuevos estudios o el agregado de otros fármacos. La concentración de metaloproteínasa de matriz 9 ha sido identificada como un nuevo elemento predictivo de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria; no obstante, aún es necesaria información adicional. La concentración sérica elevada de IL-10 se asocia con pronóstico favorable en pacientes con síndromes coronarios agudos y PCR elevada. Los datos en su conjunto demuestran que el equilibrio entre los marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios es un determinante de importancia en la evolución de pacientes con síndromes coronarios.

Conclusión

La aterosclerosis es una patología multifactorial. La importancia de los factores tradicionales de riesgo –edad, sexo, hipertensión, elevación del LDLc y descenso del HDLc– es indiscutible. Los estudios más recientes han comenzado a aportar información sobre la participación de otros elementos; esencialmente, remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos asociados con apo C-III, homocisteína y PCR.