

## Artículos distinguidos

*Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.*

### 3 - Resultados de un Sistema de Asistencia para la Decisión Clínica en el Manejo de Pacientes Hipercolesterolémicos en el Ambito de la Asistencia Primaria

Bassa A, Del Val M, Cobos A y colaboradores

Vila Olímpica Primary Health Care Center, Barcelona, España

*[Impact of a Clinical Decision Support System on the Management of Patients with Hypercholesterolemia in the Primary Healthcare Setting]*

#### Disease Management & Health Outcomes

13(1):65-72, 2005

*La implementación de este sistema de asistencia para la decisión clínica en una población de pacientes permitió un abordaje más efectivo y la reducción de los costos.*

El principal objetivo en los pacientes hipercolesterolémicos con riesgo cardiovascular elevado es la disminución de los niveles de colesterol, especialmente el asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDLc).

Cualquiera sea el tipo de intervención terapéutica empleada, la práctica es beneficiosa, dado que la hipercolesterolemia se relaciona con incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) son los hipolipemiantes de primera elección debido a su eficacia y perfil de seguridad. No obstante, los planes para la prevención de la enfermedad cardiovascular suelen ser deficientes en muchos países; lo cual se debe con frecuencia a la utilización inadecuada de la medicación hipolipemiente.

Los sistemas de asistencia para la decisión clínica (SADC) constituyen una nueva alternativa para mejorar la calidad de vida y la asistencia sanitaria. Los autores evalúan la efectividad y los costos de un SADC destinado a la optimización del tratamiento de los pacientes hipercolesterolémicos.

#### Métodos

Este estudio fue realizado en el Centro de Atención Primaria Villa Olímpica, de Barcelona, un centro con gran experiencia en la utilización de servicios informáticos. Las recomendaciones terapéuticas a los médicos participantes que utilizaron el SADC estuvieron destinadas a lograr una disminución costo-efectiva de los valores de LDLc. Se establecieron para cada paciente dos períodos, correspondientes al año anterior (PRE) y al año posterior (POS) a la primera consulta en que se utilizó el SADC, el cual está vigente desde octubre de 1999, fecha en que comenzó la convocatoria de participantes. Los datos necesarios para evaluar los efectos de la intervención terapéutica se obtuvieron de la base de datos del centro. Esa información contiene las consultas médicas por hipercolesterolemia, los valores de laboratorio (perfil lipídico, transaminasas y enzimas musculares) obtenidos durante los períodos PRE y POS, y la prescripción de fármacos hipolipemiantes en ese lapso.

El principal criterio de valoración fue el logro de las metas terapéuticas en términos de la lipemia, teniendo en cuenta los niveles de LDLc en los períodos PRE y POS y los factores de riesgo detectados en la primera consulta; los criterios de valoración secundarios consistieron en el perfil lipídico (colesterol total, LDLc, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc] y triglicéridos) constatado en ambos períodos. Para evaluar los costos correspondientes a los períodos PRE y POS se analizaron los siguientes factores: número de consultas por hipercolesterolemia, número de determinaciones de laboratorio (perfil lipídico, transaminasas y

enzimas musculares) y los fármacos hipolipemiantes prescritos. Los costos fueron estimados en 12 euros por consulta, 0.46 euros por colesterol total, 2 euros por LDLc, 3 euros por HDLc, 4 euros por triglicéridos, 15 euros por creatinina quinasa, 1 euro por transaminasa glutámica pirúvica (TGP) y 1 euro por transaminasa glutámica oxalacética (TGO). Estos costos fueron estimados a partir de los precios de distribución fijados por el Vademécum Internacional.

De los 1 088 pacientes identificados, se seleccionaron al azar 500 después de excluir a aquellos a los que no se pudo seguir por diversas razones, entre ellas, fallecimiento, cambio de domicilio, cambio de centro asistencial.

Durante la consulta médica de cada uno de estos 500 pacientes, el médico consultó el SADC por medios informáticos. A partir de los datos del paciente (antecedentes personales de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo cardiovascular y perfil lipídico), el SADC estableció individualmente los objetivos en términos de valores de LDLc, medidas terapéuticas y recomendaciones para el seguimiento. Las medidas terapéuticas incluyeron sugerencias nutricionales para la disminución del colesterol; las recomendaciones para el seguimiento, el control de enzimas musculares y hepáticas y la fecha estimativa de la siguiente consulta.

#### Resultados

De los 500 pacientes, sólo pudieron ser analizados 404 (80.8%); el resto estuvo constituido por pacientes de muy bajo riesgo para los que el SADC recomendó una nueva evaluación luego de un período superior a 1 año, o por pacientes que por alguna razón no fueron examinados por segunda vez. En general, todos los pacientes presentaron similitud en sus características demográficas y en los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, sexo, climaterio, antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, sedentarismo y perfil lipídico).

Luego de la intervención, la proporción de pacientes que alcanzó los objetivos terapéuticos se incrementó en un 11.9%, de un 54.2% en el período PRE a un 66.1% en el período POS. Se verificó descenso de los valores medios de colesterol total y de LDLc, y un pequeño incremento en los de HDLc.

#### Consumo y costos de los recursos

Después de la primera consulta con el SADC, la prescripción de fármacos hipolipemiantes disminuyó sustancialmente, de un 76.5% al final del período PRE, a un 60.9% al comienzo del período POS, lo cual resultó en una reducción absoluta del 15.6%. Asimismo, se constató entre ambos períodos una modificación en la prescripción farmacológica, con predominio de las estatinas (fluvastatina, simvastatina y atorvastatina) en el POS. En el período POS, las consultas médicas por hipercolesterolemia fueron menos frecuentes (817) respecto del período PRE (1 375).

Los autores constataron una disminución en los costos de consultas y tratamientos entre el primer y el segundo período. Por el contrario, en el período POS se produjo un pequeño aumento de los costos de los análisis de laboratorio; no obstante, si se comparan ambos períodos, el ahorro total por cada paciente fue de 78.4 euros.

#### Aceptación de las recomendaciones

En general, las indicaciones del SADC en cuanto al momento de la siguiente visita tuvieron buena aceptación (72.5% de las consultas POS). Los autores señalan que el acuerdo entre las recomendaciones del SADC y el criterio profesional no puede ser atribuido sólo a la casualidad.

Con respecto a la medicación hipolipemiente prescrita en la primera consulta, el acuerdo tampoco parece ser casual. Las recomendaciones fueron aceptadas en el 87.8% de los casos en la primera consulta, y en el 87.5% de la totalidad de las consultas.

#### Discusión


Después de la implementación del SADC para los pacientes hipercolesterolémicos hubo mayor logro de las metas terapéuticas, con descenso de los costos. Sin embargo, los autores consignan algunas limitaciones. La primera es la falta de un grupo control, interno y aleatorizado.

En cualquier caso, parecería no haber otra explicación razonable para los resultados, además de la implementación del SADC; no hay antecedentes de ningún otro evento que durante el período de estudio pudiera explicar esta mayor efectividad. El descenso de los costos promedio entre los períodos PRE y POS es el desenlace evidente de las modificaciones en el patrón de consumo de los recursos, consecuencia directa de las recomendaciones basadas en el SADC. En lo que se refiere a los costos del tratamiento, se consideró que los correspondientes al final del período PRE podían representar la totalidad de ese tiempo, pero podría no ser exactamente el caso. Otra limitación es que los costos del tratamiento fueron estimados bajo el supuesto de que la adhesión había sido perfecta, lo cual es improbable. Por último, que este estudio haya sido realizado en un centro con gran experiencia en la utilización de servicios informáticos podría constituir una limitación para la generalización de los resultados.

El incremento de la efectividad simultáneamente con el descenso del consumo de hipolipemiantes parece contradictorio, comentan los autores. No obstante, agregan, se advierten muchos datos que sugieren que hubo indicación inadecuada de estos fármacos. El algoritmo del SADC optimiza la indicación farmacológica, dado que toma en cuenta algunos criterios explícitos e individualiza el requerimiento. En este estudio el número de profesionales médicos que adhirieron a las recomendaciones del SADC fue elevado; el compromiso de la comunidad médica es fundamental para una implementación efectiva en la práctica diaria. Además, su participación en el diseño de los algoritmos fue esencial.

#### Conclusiones

Estos resultados señalan la importancia de la optimización del manejo de la hipercolesterolemia mediante la implementación de un SADC en la práctica diaria. Los indicios son alentadores, a pesar de las limitaciones mencionadas. Efectuada esta intervención se logró mayor efectividad y los costos se redujeron en 78.4 euros por cada paciente hipercolesterolémico.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05830008.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05830008.htm)

## 4 - Tratamiento de la Hipertensión en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2

Nilsson PM, Cifkova R y Kjeldsen SE

Department of Medicine, University Hospital, Malmö, Suecia; Department of Preventive Cardiology, Charles University, Praga, República Checa; Department of Cardiology, Ullevaal University Hospital, Oslo, Noruega

[Treatment of Hypertension in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus]

ESH Scientific Newsletters (1), 2005

*El consenso general es el tratamiento intensivo de la hipertensión e intentar mantener los niveles de presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg.*


La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular importante y tratable en los pacientes con diabetes tipo 2. Los datos obtenidos en los estudios aleatorizados muestran los beneficios de ejercer un control muy estricto de la presión arterial en estos pacientes.

Algunas pautas y recomendaciones internacionales nuevas destacan la importancia de la pesquisa, la evaluación y el tratamiento riguroso en pacientes con hipertensión arterial y diabetes, en especial en los casos de hipertensión sistólica. Los datos epidemiológicos indican que existe una tendencia a la mejoría en los valores de presión arterial, que reflejan una mayor conciencia y un tratamiento más apropiado.

#### Estudios clínicos aleatorizados que incluyeron pacientes hipertensos con diabetes

En un estudio que investigó el tratamiento de la hipertensión sistólica en ancianos (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), la terapéutica se basó en la administración de diuréticos en dosis bajas en combinación con atenolol o reserpina, en caso de ser necesarios. Este tratamiento resultó efectivo, en comparación con el placebo, para la prevención de las complicaciones cardiovasculares en los ancianos con diabetes tipo 2. En otro estudio realizado en Europa (*Systolic Hypertension in Europe Trial*), el tratamiento con el antagonista del calcio nifedipina durante 5 años previno 178 episodios cardiovasculares importantes por cada 1 000 pacientes diabéticos tratados, en comparación con el placebo. El *Hypertension Optimal Treatment Study*, que evaluó la acción de la felodipina, informó una disminución de la incidencia de episodios cardiovasculares importantes. El control estricto de la presión arterial también resultó exitoso para la prevención de complicaciones microvasculares y macrovasculares luego de 8 años de seguimiento en el *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, un estudio realizado en el Reino Unido. En esta investigación no se encontraron diferencias significativas entre el efecto del captopril y el atenolol, pero los pacientes que recibían atenolol necesitaron mayores dosis de hipoglucemiantes debido al aumento del peso.

El estudio *Captopril Prevention Project* comparó los efectos del tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) con los del tratamiento combinado de diuréticos y betabloqueantes. Los pacientes que recibieron captopril presentaron menos episodios cardiovasculares y los pacientes hipertensos que recibieron IECA tuvieron menor incidencia de aparición de diabetes que los que recibieron el «tratamiento estándar». En el estudio *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2*, que incluyó pacientes mayores de 70 años, la mortalidad cardiovascular fue la misma en todos los grupos de pacientes: los que recibieron tratamiento estándar, IECA o antagonistas del calcio. Los pacientes con diabetes con valores de presión arterial cercanos a la normalidad también se benefician con el tratamiento hipotensivo. Los resultados del estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* y su subestudio –el estudio *Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes–*, mostraron que el tratamiento con el IECA ramipril reduce en forma significativa el riesgo de complicaciones cardiovasculares (en un 25%) y de nefropatía, en comparación

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


con el placebo en los pacientes con diabetes tipo 2 con antecedentes de un episodio cardiovascular o con, al menos, un factor de riesgo cardiovascular adicional. En el estudio *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, un subgrupo de pacientes con diabetes fue aleatorizado a recibir tratamiento con clortalidona, amlodipina o lisinopril, sin que se encontraran diferencias en la evolución de la enfermedad cardiovascular en estos grupos de pacientes. Un resultado similar se obtuvo en el estudio *Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*, en el que los pacientes recibieron nifedipina de liberación lenta o tratamiento convencional (betabloqueantes o diuréticos tiazídicos).

### Síntesis

El consenso general para pacientes con diabetes tipo 2 consiste en lograr un tratamiento intensivo de la hipertensión e intentar mantener los niveles de presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg. En general, se basa en un tratamiento combinado con asociaciones sinérgicas de diferentes drogas. Este tratamiento debe formar parte de un control global de factores de riesgo y evaluar la presencia de dislipidemia, hiperglucemia y el hábito de fumar. Se mostró que el tratamiento con IECA es efectivo en la prevención de episodios microvasculares y macrovasculares en pacientes de alto riesgo con hipertensión controlada.

### Conclusiones

Según los autores, los pacientes con diabetes tipo 2 e hipertensión deben ser tratados de forma de lograr un valor de presión arterial ideal menor de 130/80 mm Hg. En general, estos pacientes necesitan 2 o más drogas para alcanzar los valores adecuados de presión arterial, en especial para la presión sistólica. A pesar de que se probó que los IECA son cardioprotectores y que algunos bloqueantes de los receptores de angiotensina II son nefroprotectores, no existe consenso en cuanto a la droga de elección en estos pacientes. La mayoría de los estudios respaldan la importancia de la reducción de la presión arterial lograda, más allá de las propiedades individuales de cada droga. El bloqueo del sistema renina angiotensina, concluyen los autores, parece ser la elección adecuada, en el tratamiento combinado de los pacientes hipertensos con diabetes o intolerancia a la glucosa.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05812025.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05812025.htm)

## 5 - La Glucemia en Ayunas es un Importante Factor de Riesgo Independiente para la Mortalidad a 30 Días en Pacientes con Infarto de Miocardio: Estudio Prospectivo

Suleiman M, Hammerman H, Boulos M y colaboradores

Department of Cardiology, Rambam Medical Center; Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Haifa, Israel

*[Fasting Glucose is an Important Independent Risk Factor for 30-Day Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Prospective Study]*

**Circulation** 111(6):754-760, Feb 2005

*La glucemia en ayunas es superior a la glucemia en el momento de la internación como predictor del riesgo de mortalidad.*

La hiperglucemia, un hallazgo frecuente en pacientes que sufren infarto de miocardio (IAM), a menudo se denomina hiperglucemia de estrés. Varios estudios mostraron que la elevación de la glucemia en el momento de la internación se asocia con mayor mortalidad y con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. La mayoría de los trabajos al respecto estudiaron la relación entre los valores de glucemia al

ingreso (GI) y su evolución; en cambio, la información es limitada en cuanto al significado de la glucemia en ayunas (GA) en pacientes con IAM. En este trabajo, los autores analizan prospectivamente el valor de la hiperglucemia de estrés en la predicción de la mortalidad a 30 días en pacientes no diabéticos con IAM.

### Métodos

Se incluyeron todos los enfermos internados con IAM en la unidad de cuidados coronarios del Rambam Medical Center de Israel entre 2001 y 2004. El IAM se diagnosticó según criterios de la *European Society of Cardiology* y del *American College of Cardiology*. Se excluyeron pacientes con síntomas de más de 24 horas de duración en el momento de la internación y con antecedente de cirugía o trauma en el mes anterior. Los enfermos recibieron terapia trombolítica –activador tisular del plasminógeno o estreptoquinasa– o fueron sometidos a angioplastia coronaria según la opinión del profesional a cargo. Se efectuó medición de la glucemia al ingreso y con más de 8 horas de ayuno, en el transcurso de las primeras 24 horas de internación. La clasificación de la GI y la GA se realizó prospectivamente según criterios de la *American Diabetes Association* (ADA) y la publicación de la Organización Mundial de la Salud de 1999. El umbral de normalidad de la glucemia se estableció en < 110 mg/dl. Los pacientes con hiperglucemia (110 mg/dl o más) se clasificaron en tercios. Los autores mencionan que en el transcurso de la investigación, la ADA modificó el umbral de normalidad de la glucemia a menos de 100 mg/dl, motivo por el cual se efectuaron análisis adicionales con estos nuevos valores.

La GI se consideró normal por debajo de 140 mg/dl; aquellos con GI por encima de esta concentración también se dividieron en tercios. El punto primario de análisis fue la mortalidad por cualquier causa a los 30 días; secundariamente se evaluó el punto combinado de muerte e insuficiencia cardíaca congestiva más de 24 horas luego de la internación.

### Resultados

Durante el período de estudio se incluyeron 735 pacientes sin diabetes, internados por IAM y 310 individuos diabéticos. El tiempo promedio entre la determinación de GI y GA fue de 14.7 horas. Los niveles más altos de GA se asociaron con mayor edad, sexo masculino y antecedente de hipertensión. Asimismo, los pacientes con aumento de la GA más comúnmente presentaron elevación del segmento ST o infarto anterior; mayor frecuencia cardíaca y mayor clase Killip en el momento de la internación. El uso de aspirina, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas fue menos común en pacientes con incremento de la GA.

En los primeros 30 días se registraron 65 fallecimientos (8.8%). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y el análisis de regresión logística sin ajuste mostraron un incremento sustancial del riesgo de mortalidad a 30 días en relación con los mayores tercios de GA. Luego del ajuste por otros factores de confusión, la elevación de la GA se mantuvo como un importante factor independiente predictor de mortalidad a 30 días.

En función de los nuevos parámetros de la ADA de normalidad de glucemia (por debajo de 100 mg/dl), 129 enfermos (17.6%) originariamente considerados normales se reclasificaron con elevación de la GA. Al considerar este nuevo umbral, el *odds ratio* (OR) ajustado de mortalidad a 30 días fue de 2.3, 7.3 y 11.7 para GA en el primer, segundo y tercer tercio, respectivamente. La misma relación se observó cuando los pacientes se clasificaron en función de los niveles de GI. Debido a que la selección de un valor normal de GI y de GA en el contexto del IAM es arbitraria se graficaron curvas de eficacia diagnóstica (ROC).

Los umbrales óptimos de glucemia (mejor sensibilidad y especificidad) para predecir mortalidad a los 30 días fueron muy parecidos a los elegidos prospectivamente (114 mg/dl para la GA y 151 mg/dl para la GI).

Se constató una correlación moderada entre la GA y la GI.

Entre los 735 pacientes sin antecedentes de diabetes, el 40% presentó GI y GA normales; el 19% tuvo aumento de la GA y GI normal; el 16% presentó incremento de la GI y GA normal; mientras que el 25% presentó elevación de ambos parámetros. En comparación con pacientes con GI y GA normales, en sujetos con GI aumentada y GA normal, el OR ajustado de mortalidad a 30 días fue de 0.71; en pacientes con GI normal y GA alta fue de 3.4; y en individuos con elevación de ambas mediciones fue de 9.6. La inclusión en el modelo de las clases de GI no mejoró sustancialmente la predicción establecida por la GA y otros factores de riesgo en la mortalidad a 30 días o en la aparición de insuficiencia cardíaca. En cambio, la incorporación de la GA mejoró considerablemente la predicción de riesgo. En conjunto, la GI no se relacionó independientemente con la mortalidad luego del control según la GA.

Se registró una interacción significativa entre la presencia de diabetes (n: 310), la GI y la GA debido a que la relación entre los niveles crecientes de GI o GA y la mortalidad a los 30 días fue mucho más débil entre enfermos con diabetes. Con la finalidad de determinar si la presencia de diabetes no reconocida previamente podía explicar en parte la relación entre la GA y la evolución en sujetos sin diabetes, se realizó un análisis de regresión logística multivariado con datos combinados de enfermos con diagnóstico previo de diabetes y sin él. En este modelo, los pacientes se clasificaron en 4 grupos: aquellos sin diabetes se dividieron según presentaron GA normal; GA anormal o GA en el espectro diabético. El cuarto grupo abarcó pacientes con diabetes conocida. En comparación con sujetos con GA normal, el OR ajustado de mortalidad a los 30 días fue mucho más alto en enfermos sin diagnóstico previo de diabetes y con GA en el espectro diabético (126 mg/dl o más) en comparación con pacientes con diabetes conocida.

## Discusión

Respecto de los individuos que mantienen la glucemia dentro de la normalidad, aquellos que presentan hiperglucemia tienen características basales más desfavorables. Aun así, la hiperglucemia en ayunas representa un fuerte factor predictivo independiente de mortalidad a los 30 días luego del ajuste según factores convencionales de riesgo en enfermos con IAM. En este contexto, el valor de GA es un mejor indicador que la GI. Los resultados de la investigación confirman las observaciones de pequeños estudios que sugerían que la hiperglucemia de estrés es un fuerte factor independiente de riesgo de mortalidad temprana aun después del control según otros factores de riesgo. Por su parte, el riesgo aumenta dramáticamente a través de terciles de GA elevada con un incremento sustancial del riesgo en relación con cualquier valor anormal de glucemia y muy por debajo del espectro diabético.

Se han postulado varias hipótesis para explicar esta asociación. La hiperglucemia de estrés puede ser un indicador de daño extenso del miocardio y reflejar la aparición de hormonas de estrés, entre ellas catecolaminas y cortisol, que producen o agravan el estado de resistencia a la insulina. La deficiencia relativa de insulina y el exceso de catecolaminas reducen la captación de glucosa por parte del miocardio con isquemia, promueven la lipólisis y aumentan los niveles circulantes de ácidos grasos. Este último fenómeno inhibe la oxidación de la glucosa; además, los ácidos grasos son tóxicos para el miocardio con isquemia y ocasionan daño de las membranas celulares, arritmias y menor contractilidad. Alternativamente, también es posible que la hiperglucemia *per se* induzca disfunción del endotelio, estrés oxidativo, hipercoagulabilidad y anormalidades en la fibrinólisis. Sin embargo, añaden los expertos, el incremento marcado en el riesgo de mortalidad a los 30 días con sólo leves aumentos en la GA es un argumento en contra de un efecto tóxico directo de la hiperglucemia, a menos que las alteraciones celulares mencionadas sean extremadamente sensibles a pequeñas diferencias en la concentración de glucosa en sangre.

En conclusión, en pacientes sin diabetes y con IAM existe una relación gradual entre la elevación de la GI y la GA y la mortalidad a 30 días. La GA es superior a la GI como factor predictivo y representa un marcador simple que podría ayudar a los clínicos a clasificar el riesgo de los enfermos y establecer el tratamiento óptimo.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat044/05831012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05831012.htm)

## 6 - Seguridad de las Estatinas: ¿Dónde Estamos Parados?

Grundy S

Center of Human Nutrition y Departments of Clinical Nutrition and Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, EE.UU.

[The Issue of Statin Safety. Where do We Stand?]

Circulation 111(23):3016-3019, Jun 2005

---

*Los estudios clínicos y la práctica médica demostraron que las estatinas son, en general, drogas seguras y que la frecuencia de efectos colaterales es baja.*

---

Las estatinas son un tratamiento de primera línea para la reducción de los niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes que presentan riesgo elevado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) y también se las utiliza como prevención primaria. Con el tiempo, sólo se puede esperar que el número total de pacientes que reciben estos agentes aumente. Los estudios clínicos y la práctica médica demostraron que en general son drogas seguras y que la frecuencia de efectos colaterales clínicamente significativos es baja. Sin embargo, dichos efectos se pueden presentar en muy pocos pacientes y, en ocasiones, pueden ser graves. El más grave es la rhabdomiólisis, la cual puede provocar insuficiencia renal aguda. En un pequeño porcentaje de casos, las estatinas elevan las enzimas hepáticas (transaminasas). Si bien existen indicios —escasos— de que el tratamiento con estos fármacos puede causar enfermedad hepática progresiva, las elevaciones persistentes pueden tomar importancia desde el punto de vista clínico. Es también posible que se presenten otros efectos adversos menos graves, como la proteinuria leve, pero hasta el momento no existen datos de que esto se acompañe de patología tubular o de progresión a insuficiencia renal crónica.

Los efectos colaterales de las estatinas tienden a ser dependientes de las dosis empleadas; por ejemplo, la miopatía desaparece luego de la suspensión del fármaco. Incluso en casos de miopatía grave, la mayoría de los pacientes evoluciona con medidas de apoyo, aun en quienes podría provocar la muerte. Entre noviembre de 1997 y marzo de 2000 se informaron a la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense, 871 casos de miopatía grave asociados con las estatinas, de los cuales 38 fueron mencionados como mortales.

En la actualidad, en los EE.UU. se venden 6 estatinas bajo receta. En orden de potencia creciente para la reducción de las LDL por mg de droga se encuentran: fluvastatina, lovastatina = pravastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. Los datos aportados por estudios clínicos sostienen el concepto de que para reducir los eventos de ECV en pacientes de alto riesgo debe aplicarse el precepto de que "menos es mejor".

El tema de la seguridad de estos agentes llegó a primer plano en 2001, después de la retirada del mercado de la cerivastatina, la cual posee una potencia mucho mayor que las demás estatinas. En consecuencia, se requerían dosis 100

veces menores que con otros fármacos de la misma clase. Por razones que no se comprendieron por completo, el tratamiento con cerivastatina con las dosis más altas que estaban aprobadas provocó casos múltiples de miopatía grave e insuficiencia renal aguda, aun cuando en comparación con las demás estatinas estas dosis eran intermedias en cuanto al efecto reductor absoluto de las LDL. Después de una gran cantidad de informes poscomercialización que mencionaron la rabdomiólisis, la FDA aconsejó al fabricante el retiro del mercado, pero por desgracia, la publicidad que rodeó esta suspensión hizo que muchos pacientes con riesgo elevado de ECV interrumpiesen la toma de otras estatinas más seguras.

En ese momento, la *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y el *National Lung, Heart and Blood Institute* estadounidenses lanzaron una nota explicativa acerca de la seguridad de las estatinas y su uso en la práctica clínica. Lo más importante fue la identificación de ciertas subpoblaciones de pacientes con riesgo elevado de miopatía grave. Se enumeraron diversos indicadores de riesgo para la aparición de miopatía en los que se debería evitar el uso de estos agentes, o bien emplearlos en dosis muy bajas: edad mayor de 80 años, mujeres más que hombres, estructura corporal pequeña, insuficiencia renal crónica (en particular la asociada con diabetes), períodos quirúrgicos, medicaciones múltiples (en especial gemfibrozil, ciclosporina, antimicóticos azólicos, itraconazol y fluconazol, macrólidos, inhibidores de la proteasa para el virus HIV y verapamilo, entre otros), consumo de grandes cantidades de jugo de pomelo (más de 3/4 litro diario) y abuso de alcohol. Si se siguen estos criterios, el riesgo de miopatía grave asociada con las estatinas podrá reducirse de manera sustancial.


Desde el retiro de la cerivastatina del mercado, la FDA aprobó un nuevo agente –rosuvastatina–, del cual, en estudios de fase III, su dosis máxima de 80 mg se asoció con un número inaceptablemente elevado de casos de miopatía grave. Por este motivo, la FDA informó al fabricante que esta dosis no era aceptable y que se requerían estudios posteriores con dosis menores. Con la experiencia de la cerivastatina como guía, la FDA requirió añadir 11 000 pacientes tratados con dosis entre 10 y 40 mg. La revisión realizada con posterioridad no mostró un exceso en el número de casos en comparación con otras estatinas, por lo cual este nuevo agente fue aprobado en dosis de hasta 40 mg.

En marzo de 2004, el Dr. Sidney Wolfe, director del *Health Research Group of Public Citizen*, elevó una petición a la FDA para retirar la rosuvastatina del mercado, de acuerdo con la opinión de este grupo acerca de los riesgos elevados de miopatía y de insuficiencia renal. Al año siguiente la FDA denegó la petición, sólo después de un reexamen exhaustivo de los datos existentes –que consta de 36 páginas y que está disponible en el sitio web de la Administración– y concluyó que “todos los datos disponibles (preclínicos, estudios de fase IV y posteriores a la comercialización) indican que la rosuvastatina no representa un riesgo de toxicidad muscular mayor que el de las otras estatinas aprobadas. Respecto de la toxicidad renal, no hay datos convincentes que indiquen que esta droga provoque riesgo de daño renal grave”. En esta declaración se menciona que ningún dato obtenido a partir de los estudios clínicos o de los informes poscomercialización sugiere que la rosuvastatina cause insuficiencia renal aguda independientemente de la miopatía grave. A menos que surjan datos que sugieran lo contrario, la proteinuria de origen tubular que pueda ser provocada por el uso de estatinas es considerada por este organismo como un cuadro benigno.

Antes de la aprobación de la rosuvastatina se trataron 12 000 pacientes con dosis de entre 5 y 80 mg (más de 4 000 recibieron la dosis comercializada de 40 mg), observándose sólo un caso de miopatía grave. En estudios de fase IV, el índice de este efecto adverso fue de 0.01% (2 casos sobre 17 800 pacientes), valor que se encuentra dentro de los parámetros observados con otros agentes de la misma familia. Durante los 6 meses siguientes a la aprobación, se informaron 2 casos con un número estimado de prescripciones de

763 000, lo que corresponde a un índice de 0.3 por cada 100 000 recetas, superior al hallado con atorvastatina (0.06/100 000 en el mismo período), pero mucho menor al de cerivastatina (15.2/100 000). Informes consecutivos realizados sobre poblaciones más grandes sugirieron un índice de 0.43/100 000 prescripciones para la rosuvastatina.

En el presente artículo, comenta el autor, pueden destacarse varios puntos. En primer lugar, la toxicidad de la rosuvastatina se encuentra muy por debajo de la asociada con la cerivastatina. En segundo término, el índice absoluto de miopatías graves es muy bajo con todas las estatinas aprobadas (y con inclusión de la rosuvastatina). Tercero, la miopatía grave se instala en el contexto de enfermedades con riesgo elevado para su aparición. Cuarto, la elección de una estatina en particular y de la dosis a emplear depende de diversos factores, entre ellos el grado de reducción de las LDL requerido a fin de alcanzar la meta recomendada, el costo para el paciente y la posibilidad de interacciones medicamentosas según la indicación de prospecto realizada por la FDA. Quinto, los médicos tienen la responsabilidad de conocer y entender el perfil de efectos colaterales de cualquier droga que utilizan en su práctica clínica, de modo de poder efectuar su elección sobre la base del equilibrio entre los riesgos y los beneficios. Sexto, no se deben utilizar dosis superiores a las requeridas para lograr los objetivos actuales del tratamiento. En personas con riesgo elevado de miopatía, éste podrá tenerse en cuenta con el empleo de combinaciones de drogas reductoras del colesterol en dosis menores. El autor de este trabajo se manifiesta impresionado por el cuidado y la minuciosidad del análisis de la FDA y de las informaciones obtenidas según el Sistema de Información de Efectos Adversos y lamenta que muchos de los pacientes que recibían otras estatinas interrumpieran su administración debido a su temor ante posibles efectos colaterales, ya que se enfrentaron con un riesgo mayor de ataques cardíacos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat045/05921015.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05921015.htm)

## 7 - Prevención del Cáncer, las Enfermedades Cardiovasculares y la Diabetes

*Renahan A y Howell A*

Department of Surgery, and Cancer Research UK Department of Medical Oncology; Christie Hospital NHS Trust, Manchester, Reino Unido

*[Preventing Cancer, Cardiovascular Disease, and Diabetes]*

**Lancet** 365(9469):1449-1451, Abril 2005

*Descripción de nuevas estrategias utilizadas para optimizar la implementación de medidas preventivas.*

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) –incluido el accidente cerebrovascular–, la diabetes y el cáncer, ocasionan más del 60% del total de las muertes en los EE.UU. y el Reino Unido, y constituyen una carga importante para los recursos y los costos de la salud. En general, las medidas de prevención se han aplicado individualmente para cada una de estas enfermedades, aunque hay abundante evidencia de que los factores de riesgo principales, como el hábito de fumar, el sedentarismo y el sobrepeso, son comunes a las tres, y que las actuales estrategias de prevención no utilizan los conocimientos existentes. Debido al aumento de la prevalencia de estos factores de riesgo se espera que en el futuro el problema sea más grave (son pocos los países donde la tendencia es descendente). Dos iniciativas nuevas, una en los EE.UU. y la otra en el Reino Unido, se ocupan de estos problemas.

Es conocida la relación causal entre el hábito de fumar y estas tres enfermedades, tal como quedó demostrado en la década

anterior por la reducción de la mortalidad secundaria a ECV y al cáncer de pulmón mediante la aplicación de programas de control del tabaquismo en ambos países. Si bien el sobrepeso y el sedentarismo se han asociado con riesgo de diabetes y de ECV, su relación con el cáncer ha sido menos estudiada. En un análisis de la bibliografía realizado en 2002, la *Agency for Research on Cancer* señaló entre sus conclusiones que evitar el sobrepeso tiene efecto preventivo para los cánceres de colon, de mama en la mujer, de endometrio, de riñón y adenocarcinoma de esófago. En el caso de varias neoplasias no relacionadas con el tabaco, la actividad física podría reducir el riesgo de modo directo (posiblemente a través del sistema endocrino) o indirecto (mediante la reducción del peso); no obstante, aún no hay datos concluyentes sobre su adecuada duración, intensidad y frecuencia.

Si bien el mecanismo principal de la relación entre el sobrepeso y la actividad física por un lado, y el riesgo de cáncer por el otro, no ha sido definido, es indudable que involucra sistemas hormonales, como la resistencia a la insulina, el factor de crecimiento similar insulina (FCSI) y el desequilibrio en la relación entre los estrógenos y la globulina fijadora de hormonas sexuales. Los mecanismos recientemente postulados incluyen citoquinas específicas derivadas de los adipocitos y citoquinas inflamatorias.


En cardiología, señalan los expertos, se cuenta con puntajes de riesgo; pero no sucede lo mismo en el cáncer. Investigaciones actuales se basaron en la identificación de individuos de alto riesgo a través de la historia familiar y posteriores intervenciones con exámenes intensivos, prevención química y extirpación quirúrgica profiláctica de los órganos en riesgo. Todo este procedimiento se aplica a una pequeña proporción de todas las personas que en el futuro tendrán cáncer. Por otro lado, hay información, en algunos casos confusa, que señala, por ejemplo, que un nivel sérico alto de FCSI podría predisponer a ciertos cánceres, mientras que los niveles bajos se asocian con riesgo de enfermedades cardiovasculares.

En los EE.UU. a mediados de 2004 se inició un programa diseñado por la *American Cancer Society*, *American Diabetes Association* y *American Heart Association* con el objetivo de mejorar sustancialmente la prevención primaria y la detección temprana mediante la colaboración de agrupaciones conocidas, el fomento de una mayor toma de conciencia pública sobre estilos de vida saludables y las acciones legislativas tendientes a conseguir mayor financiamiento para el acceso a los programas de prevención primaria y de investigación. Además de alentar la investigación, se destaca la importancia de elaborar guías tendientes a aplicar en la población la tecnología ya existente.

En 2002 el *National Cancer Research Institute* del Reino Unido señaló que sólo el 2% de los recursos disponibles para la investigación en el cáncer fueron invertidos en investigaciones sobre prevención. Como consecuencia de ello se creó el *Prevention and Risk Strategic Planning Group*, con el objetivo de destinar financiamiento adicional e infraestructura para aumentar la calidad de la investigación y disminuir la incidencia de enfermedades importantes evitables. En contraposición a la iniciativa estadounidense, este programa tiene mayor interés en la investigación; para ello, establece cuatro niveles de actividad: ciencias básicas (celular y molecular), promoción de la salud, estudios de población y de comportamiento, y estudios de intervención.

En el Reino Unido hay varios obstáculos para realizar investigaciones en el tema de la prevención; entre ellos, la dificultad para obtener financiamiento, la ausencia de un mecanismo eficiente para el manejo de fondos, problemas para mejorar el proyecto inicial o piloto, pérdida del criterio principal de valoración en los estudios de intervención y la dificultad para publicar en las revistas de mayor circulación. Es necesario involucrar a la comunidad en la investigación sobre prevención en el Reino Unido. Sin embargo, el grupo creado no incluyó el número suficiente o necesario de investigadores clínicos, quienes deberían tener un papel preponderante en la investigación para la prevención del cáncer.

En las décadas pasadas se obtuvieron algunos logros en los programas de control del tabaquismo; pero el control del peso y de la actividad física constituyen un desafío mayor e involucran interacciones complejas con factores socioeconómicos. Por último, señalan los autores, los mejores efectos serán consecuencia de intervenciones a nivel nacional; a partir de las nuevas iniciativas nacionales, se espera que las oportunidades no exploradas reduzcan la mortalidad prematura en millones de personas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05831017.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05831017.htm)

## 8 - Síndrome Metabólico: Enfoque Basado en las Interacciones entre Obesidad, Diabetes e Inflamación

*Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A y colaboradores*

Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, State University of New York at Buffalo, and Kaleida Health, Buffalo, EE.UU.

[*Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions between Obesity, Diabetes, and Inflammation*]

*Circulation* 111(11):1448-1454, Mar 2005

---

*El estado proinflamatorio en la obesidad induce resistencia a la insulina y provoca las manifestaciones clínicas y bioquímicas del síndrome metabólico.*

---

La descripción original del síndrome metabólico consistió en la presencia de obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes, hiperinsulinemia y dislipidemia caracterizada por elevación de los triglicéridos y disminución de la concentración de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). El síndrome metabólico constituye un riesgo significativo de enfermedad coronaria y diabetes; la obesidad y el sobrepeso, junto con la resistencia a la insulina, también aumentan el riesgo de diabetes tipo 2. El riesgo de presentar estas patologías es mayor asociado con el síndrome metabólico que con sólo la obesidad. Los últimos hallazgos sobre la acción de la insulina señalan que la resistencia a esta hormona es la base de la mayoría, sino de todas, las características del síndrome metabólico; es decir que la resistencia a la insulina en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos podría ser responsable de estos trastornos. También se ha descrito un probable efecto aterogénico directo de la resistencia a la insulina.

La obesidad probablemente conduce a la hipertensión por aumento del tono vascular dado por la baja biodisponibilidad de óxido nítrico, por el aumento de las concentraciones de dimetilarginina asimétrica, por el aumento del tono simpático y el de la expresión de la angiotensina por el tejido adiposo (esta última está sujeta a investigaciones clínicas más profundas). Los estados de resistencia a la insulina también podrían estar asociados con disminución de la síntesis de apolipoproteína A. El aumento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres tiene un papel clave en la patogénesis de la resistencia a la insulina mediante acciones específicas que bloquean la transducción de la señal de la insulina a nivel del receptor. Este aumento también puede producir inducción de estrés oxidativo, inflamación y reactividad vascular anormal. La resistencia a la insulina también resulta en falta de inhibición relativa de las lipasas, lo que provoca un círculo vicioso caracterizado por lipólisis, aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres, resistencia a la insulina e inflamación. Con el transcurso del tiempo se han agregado nuevas características a este síndrome; entre ellas, la elevación de la concentración del inhibidor de la activación del

plasminógeno-1 y de la proteína C-reactiva; las cuales están probablemente relacionadas tanto con la resistencia a la insulina como con la obesidad.

#### Nuevas acciones no metabólicas de la insulina

Estos aspectos de la función de la insulina se explican por las observaciones recientes, las cuales refieren que se trata de una hormona antiinflamatoria y que la ingestión de macronutrientes estimula la inflamación. Se mostró que la insulina inhibe la transcripción de diferentes factores de transcripción proinflamatorios, como el factor nuclear-kappaB (NF-kB), Egr-1 y la proteína de activación-q1; también, inhibe la capacidad de unión del NF-kB, la generación de radicales libres del oxígeno y la expresión de p47phox en las células mononucleares. Dos estudios recientes muestran la acción antiinflamatoria de la insulina; en uno de ellos se registró disminución de las concentraciones de proteína C-reactiva y de la proteína quimiotáctica de monocitos-1 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina por 2 semanas; en el otro, un experimento realizado en ratas, se observó una reducción del 50% en el tamaño del infarto de miocardio con la administración de insulina en el fluido de reperfusión.

#### Inflamación y obesidad

Los datos expuestos explican por qué un estado de resistencia a la insulina puede ser proinflamatorio, pero no explican el origen de esta resistencia. Dado que la obesidad es un estado que induce la inflamación, los hallazgos recientes sobre la interferencia de la transducción de la señal de la insulina por los factores inflamatorios son de gran interés. El primer dato sobre la asociación de inflamación y obesidad fue el hallazgo de una sobreexpresión del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) en el tejido adiposo, que es un mediador de la resistencia a la insulina asociado con la obesidad. Además, se registraron concentraciones plasmáticas elevadas de IL-6, proteína C-reactiva y otros mediadores de la inflamación en los pacientes obesos. Se mostró que el tejido adiposo es el que expresa la mayoría de estos mediadores de la inflamación. La leptina es una proteína inmunomoduladora proinflamatoria y estimulante de la agregación plaquetaria; sus elevadas concentraciones presentes en la obesidad pueden ser las responsables de este estado proinflamatorio. La adiponectina tiene efectos antiinflamatorios y potenciales efectos antiaterogénicos; a diferencia de la leptina, sus concentraciones disminuyen con el aumento del peso y la obesidad; se ha sugerido que una baja concentración de adiponectina puede ser un marcador de aterosclerosis y enfermedad coronaria.

#### Resistencia a la insulina: Hipótesis inflamatoria

El FNT-alfa impide la fosforilación del receptor de insulina mediada por tirosina y de esta manera interfiere con la señal de transducción de la insulina. Este factor y los demás mediadores de la inflamación interfieren en la cadena de reacciones inducidas por la insulina en su receptor, con alteración de su función. Se produce también una reducción de la proteinquinasa B2, con mayor formación del complejo de oxidación NADPH y del anión superóxido y mayor estrés oxidativo.

#### Los macronutrientes y el origen de la inflamación

Observaciones recientes demostraron que la ingestión de macronutrientes puede inducir estrés oxidativo y respuesta inflamatoria. Una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa de 75 g induce un aumento de 140% sobre los niveles basales de la síntesis de anión superóxido en los leucocitos, con incremento de la expresión de p47phox, subunidad de la NADPH oxidasa, enzima que convierte el O<sub>2</sub> molecular en radical libre. El consumo de glucosa también estimula la secreción de diferentes mediadores de la inflamación. Todos los genes estimulados por la ingestión de alimentos se encuentran activados en el estado basal de sujetos obesos, con aumento de los productos de los genes en estos individuos. Se mostró que un ayuno de 48 horas reduce la generación de


radicales libres del oxígeno en más del 50% en sujetos normales.

La ingestión de macronutrientes es, claramente, un regulador importante del estrés oxidativo. El anión superóxido producido durante el estrés oxidativo es un activador de al menos dos importantes factores de transcripción proinflamatorios.

Por lo expresado anteriormente, los autores afirman que no es sorprendente que la obesidad sea una entidad proinflamatoria. En estos pacientes las células mononucleares se encuentran en un estado que favorece la inflamación. Además de la obesidad y el aumento de la ingestión de macronutrientes deben también existir factores genéticos y del medio ambiente que induzcan la activación de mecanismos inflamatorios y de estrés oxidativo. La cantidad y calidad de alimentos consumidos es importante, dado que grandes ingestas de alimentos escasos en fibras, y pocas cantidades de frutas y verduras producen incapacidad de la insulina de inhibir el efecto inflamatorio generado por la comida. El aumento en la producción de radicales libres también resulta en una disminución de la biodisponibilidad de ácido nítrico, lo que produce anomalías en la vasodilatación dependiente del endotelio y en la reactividad vascular. Datos recientes demuestran que algunos macronutrientes pueden ser seguros; la ingestión de frutas, fibras, vitaminas E y C podría disminuir o inhibir el estrés oxidativo y la inflamación.

#### Conclusión

El estado proinflamatorio, señalan los autores, presente en la obesidad y el síndrome metabólico se origina en el consumo excesivo de calorías. Este estado proinflamatorio induce la resistencia a la insulina; lo cual ocasiona la manifestación clínica y bioquímica de síndrome metabólico; por lo que el modo de inhibir el estado inflamatorio podría ser mediante la reducción de la ingestión calórica. El ejercicio también produce disminución de los índices de inflamación, como por ejemplo la concentración plasmática de proteína C-reactiva. El cambio en el estilo de vida es una manera efectiva de reducir la tasa de aparición de diabetes en una población prediabética, como lo muestra el estudio de prevención de la diabetes. Tanto la reducción de la ingestión de macronutrientes como el ejercicio disminuyen la inflamación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05808055.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05808055.htm)

### 9 - Efecto de la Homocisteína, los Folatos y la Cobalamina en la Oxidación de las LDL Inducida por Cobre y por Células Endoteliales

Ronco AM, Garrido A, Llanos MN y colaboradores

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile, Santiago, Chile

[Effect of Homocysteine, Folate, and Cobalamine on Endothelial Cell- and Copper-Induced LDL Oxidation]

Lipids 40(3):259-264, Mar 2005

*El ácido 5-metiltetrahidrofólico y la vitamina B<sub>12</sub> son agentes protectores contra las modificaciones oxidativas de las lipoproteínas de baja densidad.*

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) contribuye a la disfunción endotelial y a la aterosclerosis. Este proceso podría estar asociado con la hiperhomocisteinemia, un trastorno que puede reducirse luego del tratamiento con ácido fólico. El mecanismo asociado con la disfunción endotelial inducida por la homocisteína (Hcy) está mediado, probablemente, por el daño oxidativo, lo que provoca el incremento de los niveles de LDL oxidadas.

Debido a que la disminución en la oxidación de estas lipoproteínas podría mejorar la función endotelial, los investigadores estudiaron el efecto de algunas vitaminas (ácido fólico, ácido 5-metiltetrahidrofólico y vitamina B<sub>12</sub>) sobre la oxidación de las lipoproteínas, en presencia de Hcy o en su ausencia. Para este fin, se emplearon dos sistemas *in vitro*: uno catalizado por cobre y acelular, y la modificación oxidativa de las LDL mediada por las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC).

### Materiales y métodos

La cinética de la oxidación de las LDL catalizada por cobre se determinó mediante la observación continua de la producción de dienos conjugados en el medio de reacción. Se incubaron 50 µg de LDL a 37°C en PBS, de pH 7.4, con 5 µmol/l de CuSO<sub>4</sub> en ausencia (grupo control) o en presencia de 10 µmol/l de ácido fólico, 10 µmol/l de vitamina B<sub>12</sub> o 10 µmol/l de 5-metiltetrahidrofolato (MTHF). Luego se determinaron los cambios en la absorbancia a 234 nm cada 10 minutos y por 230 minutos en un espectrofotómetro. Se incubaron 100 µg/ml de LDL a 37°C por 30, 60 y 120 minutos con 5 µmol/l de CuSO<sub>4</sub> en PBS (volumen final 1 ml) en presencia de 15 o 100 µmol/l de Hcy y concentraciones diferentes de MTHF, para la determinación de la cinética de la producción de TBARS.

Las células endoteliales humanas fueron tratadas con 15 o 100 µmol/l de Hcy y 100 µg/ml de LDL en presencia o ausencia de 100 µmol/l de ácido fólico, 100 µmol/l de vitamina B<sub>12</sub> o 100 µmol/l de 5-MTHF. Los datos se analizaron con el programa Sigma Stat. Las diferencias estadísticas entre tratamientos múltiples se determinaron mediante el análisis de la varianza y las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis.

### Resultados

En ambos sistemas *in vitro*, solamente el ácido 5-metiltetrahidrofólico tuvo la capacidad de reducir la producción de TBARS de forma dependiente de la concentración, independientemente de la presencia o ausencia de Hcy. En el sistema de oxidación de LDL inducido por cobre, la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido 5-metiltetrahidrofólico retrasaron la producción de dienos conjugados en 25% y 47%, respectivamente, lo que sugirió que ambas vitaminas poseen propiedades antioxidantes. El ácido fólico no mostró propiedades antioxidantes en ninguno de los sistemas *in vitro*. Cuando las HUVEC fueron incubadas en ausencia de Hcy con solución amortiguadora control, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub> durante 24 horas, no se vieron diferencias en la oxidación de las LDL iniciada por células, según lo evaluado por las mediciones de la producción de TBARS. Esta producción disminuyó notablemente cuando las células se incubaron con 100 µmol/l de 5-MTHF en presencia o ausencia de Hcy.

### Discusión


Los autores comentan que por primera vez se pudo demostrar un efecto protector del 5-MTHF contra la oxidación de las LDL catalizada por HUVEC *in vitro*.

También se halló protección contra la oxidación de estas lipoproteínas mediada por la vitamina B<sub>12</sub>. Sin embargo, este efecto fue claro sólo en el sistema de oxidación inducido por cobre y no en el mediado por las HUVEC. Además, el efecto antioxidante de la vitamina B<sub>12</sub> quedó demostrado no solamente por el retraso en la producción de dienos conjugados sino también por la reducción en la velocidad de oxidación de las LDL. Estos resultados inesperados son difíciles de explicar, aunque es posible que estén en relación con las formas estructurales de la vitamina B<sub>12</sub>, las cuales podrían presentar diferentes estados de oxidación del átomo de cobalto unido a la molécula.

El efecto antioxidante del 5-MTHF fue independiente de la concentración de Hcy, lo que descarta la idea de acciones indirectas de esta última sobre la oxidación de las LDL inducida por los radicales libres. En este trabajo también se demostró que las concentraciones fisiopatológicas no citotóxicas de la Hcy no tienen efecto sobre la producción

de TBARS en el sistema de células endoteliales.

Los autores concluyen que los principales hallazgos de este trabajo permiten postular que el 5-MTHF protege contra las modificaciones oxidativas de las LDL en las células endoteliales, efecto que resulta independiente de la concentración de Hcy. La actividad antioxidante de la cianocobalamina podría tener relevancia terapéutica en las alteraciones de los metales de transición y en la actividad de óxido-reducción observadas en diferentes trastornos degenerativos y podría sugerir el empleo de formas de la vitamina B<sub>12</sub> más reducidas.

 Información adicional en [www.siiicsalud.com/dato/dat044/05810022.htm](http://www.siiicsalud.com/dato/dat044/05810022.htm)

## 10 - Efectos de la Inclusión de Proteínas de Soja en una Dieta con Bajo Contenido de Colesterol sobre los Marcadores de Riesgo Cardíaco en Hombres y en Mujeres Posmenopáusicas con Terapia de Reemplazo Hormonal o sin Ella

West SG, Hilpert KF, Juturu V y colaboradores

Department of Biobehavioral Health, Pennsylvania State University, University Park; Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, EE.UU.

*[Effects of Including Soy Protein in a Blood Cholesterol-Lowering Diet on Markers of Cardiac Risk in Men and in Postmenopausal Women with and without Hormone Replacement Therapy]*

*Journal of Women's Health* 14(3):253-262, Abr 2005

*Una dieta rica en fibras y de bajo contenido graso mostró beneficios en el perfil lipídico, pero la inclusión de proteínas de soja no produjo mejoras adicionales.*

A pesar del avance en la farmacología para disminuir la incidencia y gravedad del riesgo cardiovascular, los cambios en el estilo de vida continúan siendo el primer paso recomendado. En un principio se creyó que la inclusión de proteínas de soja en la dieta producía una importante reducción de las concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Sin embargo, los resultados de diversos estudios clínicos que evaluaron esta posibilidad fueron contradictorios, sugiriendo que los alimentos ricos en soja no tienen un efecto uniforme y clínicamente significativo en todos los individuos con niveles altos de colesterol.

El objetivo primordial del presente estudio fue evaluar si el consumo de 25 g/día de proteínas de soja (con 90 mg/día de isoflavonas) aumenta los efectos hipolipemiantes de una dieta de bajo contenido graso y alto contenido de fibras en hombres y mujeres con altas concentraciones séricas de colesterol. También se midió el efecto de la soja en la respuesta inflamatoria. Diferencias individuales en el metabolismo de las isoflavonas de la soja pueden ser un determinante importante de sus efectos biológicos. El equol es un producto del metabolismo del daidzen por bacterias intestinales específicas; se evaluó si la excreción de este metabolito predice el grado de respuesta a la dieta.

Numerosos estudios mostraron que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres posmenopáusicas aumenta los niveles de triglicéridos (TG) y la respuesta inflamatoria, pero estos factores de riesgo cardiovascular son modificables por la dieta. Por lo tanto, los autores consideraron también importante evaluar si una intervención en la dieta reduce el riesgo cardiovascular en mujeres que reciben este tipo de tratamientos.

### Material y métodos

Se incluyeron en el estudio individuos con niveles de LDLc mayores del percentilo 50 (valores de 121 mg/dl para las



mujeres y de 128 mg/dl para los hombres) y con niveles de colesterol total (CT) mayores de 200 mg/dl. La muestra final incluyó 32 sujetos, 14 hombres y 18 mujeres posmenopáusicas, 6 de ellas recibían TRH. Los participantes presentaban un buen estado general de salud y eran no fumadores.

Se realizó un estudio cruzado de 3 fases, aleatorizado, a doble ciego. Luego de un período inicial de 2 semanas en el que los participantes recibieron una dieta baja en grasas y alta en fibras se aleatorizó a los pacientes a recibir una dieta con 25 g/día de proteínas de soja o de leche de vaca. Luego de un intervalo de 2 semanas los participantes cambiaron el tratamiento por otras 6 semanas. Se evaluaron los niveles de CT, TG, LDLc y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), y el peso corporal al comienzo del estudio y al finalizar cada período. Las demás variables analizadas (apolipoproteínas, lipoproteína (a), glucemia, VCAM-1 y selectina P) se midieron al finalizar el período inicial y al concluir cada etapa de la dieta.

Todos los menús fueron diseñados de manera que resultaran nutricionalmente aptos, con igual contenido de macronutrientes. La dieta con contenido de proteínas de soja incluyó 25 g/día de proteínas, con un total de 90 mg de isoflavonas. La dieta control incluyó 25 g/día de suplemento de proteínas de la leche. Se midieron las concentraciones de CT, HDLc, TG, LDLc, la concentración de colesterol no asociado a HDL se calculó como CT menos HDLc. Para confirmar que los participantes habían consumido la cantidad de soja indicada se analizaron las concentraciones de isoflavonoides en muestras de orina de 24 horas.

Se analizó si los subgrupos diferían en la respuesta lipídica al período inicial. Luego, si la inclusión de soja en la dieta tuvo beneficios adicionales para los niveles sanguíneos de lípidos, lipoproteínas o marcadores de inflamación. Este análisis incluyó el tipo de dieta, el subgrupo y el orden en el que el grupo recibió las distintas dietas como efectos fijos y al individuo como efecto aleatorio. También se evaluó si la respuesta a la dieta fue diferente entre los participantes con altas concentraciones urinarias de equol en comparación con aquellos con niveles urinarios indetectables.

## Resultados

Los grupos no difirieron en la edad o concentraciones de CT al comienzo del estudio. Las mujeres con TRH presentaron niveles de HDLc y TG significativamente mayores y niveles de LDLc y peso corporal más bajos que los hombres. Además, presentaron un perfil lipídico más favorable que los hombres.

En los hombres y en las mujeres que no recibían TRH el período inicial se asoció con una disminución significativa de CT, LDLc y HDLc. Por el contrario, las mujeres bajo TRH no presentaron cambios significativos en dichos niveles. Si se considera la totalidad del grupo, este período se asoció con una reducción significativa de las concentraciones de TG en ayunas.

No se encontraron efectos significativos de la soja en comparación con las proteínas de la leche en ninguno de los índices lipídicos o inflamatorios evaluados. Sólo las mujeres que no recibían TRH continuaron perdiendo peso luego del primer período, con una pérdida de peso adicional de 1 kg al finalizar el estudio.

El consumo de una dieta rica en soja aumentó significativamente las concentraciones de genistein y daidzen en relación con los valores registrados durante la dieta que contenía proteínas de la leche. Un 35% de los participantes presentó una concentración detectable de equol en la orina durante el período de consumo de una dieta rica en soja. Estos pacientes no mostraron un mejor perfil lipídico que quienes no presentaron este metabolito en la orina. La proporción de sujetos excretadores de equol fue similar en los tres grupos y no se encontraron diferencias en las concentraciones de las demás isoflavonas.

Estos hallazgos sugieren que las diferencias entre los grupos en la respuesta lipídica a las distintas dietas no son atribuibles a las diferencias en el metabolismo de las isoflavonas.

## Discusión

Los hombres y las mujeres posmenopáusicas que no recibían TRH mostraron una disminución importante de sus niveles de LDLc (17.3%) y TG (11.5%) luego de 3 semanas de recibir una dieta baja en grasas y alta en fibras. Estos resultados se mantuvieron, pero no mejoraron con la inclusión de la soja o las proteínas de la leche.


Estas dietas tampoco tuvieron efectos significativos en la producción de marcadores de inflamación.


Las mujeres con TRH mostraron un patrón de respuesta diferente. Al comienzo del estudio presentaban niveles de LDLc más bajos y niveles de HDLc y TG más altos, y no mostraron respuesta a ninguna de las dietas administradas. Es importante resaltar que el único cambio que presentaron fue la reducción de los TG (15%) al finalizar el estudio. Los autores sugieren que estos cambios en la concentración de TG se deben al alto contenido de fibras de la dieta y que éste sería crucial para disminuir el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres que reciben TRH. Una posible explicación para las diferencias entre los dos grupos de mujeres, es que aquellas con TRH presentaban menores concentraciones de LDLc al comienzo del estudio y, por lo tanto, menor capacidad de respuesta a la dieta administrada. Existe un consenso general en cuanto a que la disminución en los niveles de LDLc con la administración de soja es más importante en los pacientes con mayores concentraciones de base de LDLc.

Una posible explicación sobre la falta de efecto de la soja en el presente estudio es, según los autores, que la respuesta de los hombres y mujeres sin tratamiento hormonal a la dieta en el primer período fue más importante de lo esperado, por lo que sería difícil lograr un efecto adicional. Se ha sugerido que el efecto hipolipemiente de la soja se debe a la disminución de la ingesta de grasas saturadas y colesterol que acompaña generalmente el reemplazo de productos animales incluidos en la dieta por productos ricos en soja. La respuesta del perfil lipídico a la ingesta de soja sería dependiente de características individuales de cada sujeto. A diferencia de lo informado por trabajos anteriores, no se encontró asociación entre las concentraciones urinarias de isoflavonoides y las respuestas lipídica o inflamatoria a la dieta rica en soja.

## Conclusiones

La administración de una dieta con alto contenido de fibras y bajo tenor graso mostró beneficios significativos en el perfil lipídico de mujeres que no recibían TRH y en hombres, pero la inclusión de proteínas de la soja no mejoró estos valores ni los marcadores de riesgo cardiovascular evaluados. En resumen, la soja no mostró un efecto independiente en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas. Sin embargo, agregan los autores, la inclusión de alimentos ricos en soja junto con una dieta baja en grasas y elevada en fibras es aún una buena opción para los adultos con hipercolesterolemia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05718009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05718009.htm)

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

## 11 - Hipertensión Asociada con la Obesidad. Nuevos Aportes sobre sus Mecanismos

Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG y Mark AL

Specialized Center of Research in Hypertension Genetics, Cardiovascular Center, Department of Internal Medicine and General Clinical Research Center, University of Iowa, Iowa City, EE.UU.

[Obesity-Associated Hypertension. New Insights into Mechanisms]

Hypertension 45(1):9-14, Ene 2005

*La comprensión de la fisiopatología de la hipertensión inducida por obesidad permitirá el desarrollo de fármacos más efectivos y seguros.*

El aumento de la prevalencia de obesidad en el mundo es un peligro importante para la salud, particularmente en EE.UU., donde 300 000 defunciones anuales están asociadas con el sobrepeso y la obesidad. Los individuos obesos experimentan mayor riesgo de diabetes, hipertensión, insuficiencia renal y otras enfermedades cardiovasculares.

Un trabajo reciente identificó varios mecanismos con consecuencias terapéuticas como posibles causas de la asociación entre obesidad e hipertensión. Asimismo, se produjo una revolución en la comprensión de los mecanismos neuroendocrinos que regulan el apetito, el metabolismo y la adiposidad desde el descubrimiento de la leptina, hace más de 10 años. Si estos avances se traducen pronto en opciones terapéuticas seguras y eficaces, también se producirá un gran impacto en el tratamiento de la hipertensión asociada con la obesidad. En la presente exposición los autores analizan los avances en la comprensión de la fisiopatología de la hipertensión inducida por la obesidad.

### Avances en la neurobiología de la obesidad

La identificación de la leptina representa el avance más importante en las investigaciones sobre la obesidad porque permitió conocer la arquitectura del circuito neuroendocrino que controla el apetito y la homeostasis de la energía. La leptina es una hormona que actúa en el hipotálamo y regula el apetito y el gasto de energía.

Recientemente la atención se centró en sus mecanismos de transducción. El receptor de leptina es una proteína de membrana que pertenece a la superfamilia de receptores de citoquinas que actúan a través de la vía JAK/STAT, esencial en la regulación de la homeostasis de la energía por parte de la leptina. La fosfoinositol-3 quinasa también es una vía de señalización esencial para el control del apetito por la leptina. El efecto de la leptina en la ingesta de alimentos es revertido por el bloqueo de esta enzima. La proteinquinasa activada por el AMP (AMPK) es otra enzima intracelular importante en los mecanismos de transducción de la leptina. La leptina disminuye la actividad de la AMPK hipotalámica, y la activación de esta vía atenúa las acciones de la leptina.

La obesidad está asociada con hiperleptinemia que define un estado de resistencia a la hormona. Recientemente, las proteínas supresoras de la señalización de las citoquinas (SOCS) surgieron como posibles mecanismos de resistencia a la leptina. En el hipotálamo, la SOCS-3 regula negativamente la señalización del receptor de leptina mediante la inhibición de la actividad de la tirosinquinasa JAK. La obesidad también está relacionada con la capacidad de la leptina de activar la SOCS-3 hipotalámica. La proteína tirosinofosfatasa 1b (PTP1b) es otro regulador negativo de la señalización de leptina que podría contribuir a la resistencia a la leptina. La inhibición de esta vía es considerada como un posible blanco terapéutico antiobesidad.

En los últimos años también se identificaron varias señales periféricas que regulan el apetito y la homeostasis de la energía. La hormona grelina, que es producida por el estómago y las neuronas hipotalámicas, es un potente estimulante del apetito. Los niveles de la hormona aumentan antes de las comidas y durante el ayuno y disminuyen después de las comidas. Si bien

por lo general se asocia la obesidad con la disminución de grelina, la presencia de niveles elevados en algunas variantes de obesidad sugiere que la hormona desempeñaría algún papel en la etiología de por lo menos ciertas formas de obesidad y la posibilidad de utilizar antagonistas de los receptores como agentes terapéuticos. El péptido YY (PYY) es una hormona intestinal que es liberada después de las comidas y que parece actuar sobre los mecanismos centrales que controlan el metabolismo. Suprime el apetito; los niveles del PYY-36, principal forma del péptido, son inferiores en los obesos y su administración reduce el consumo de alimentos. Esta información sugiere que el PYY participa en la fisiopatología de la obesidad y que su administración podría ser una estrategia terapéutica valiosa.

La adiponectina, una proteína producida por el tejido adiposo, modula la sensibilidad a la insulina mediante su acción en el hígado, el músculo y el sistema nervioso central, y reduciría el peso mediante el incremento del gasto de energía, ya que la ingesta de alimentos no es afectada por la proteína. A pesar del progreso alcanzado en la comprensión de los procesos moleculares y fisiológicos que regulan la homeostasis de la energía, todavía se desconoce cómo se integran estos sistemas de señalización.

### Activación de la obesidad por el sistema nervioso simpático

La hiperactividad del sistema nervioso simpático es una característica común de la obesidad. Trabajos recientes destacaron la importancia de la mayor actividad simpática en la asociación entre obesidad e hipertensión. La activación simpática crónica puede elevar la presión arterial debido a vasoconstricción periférica y aumento de la reabsorción renal de sodio. Varios estudios revelaron la asociación entre la obesidad y la mayor actividad simpática en riñón, órgano clave en la homeostasis cardiovascular.

Informes recientes indican que la leptina podría representar un vínculo entre el exceso de adiposidad y el incremento de la actividad simpática cardiovascular. Además de su efecto sobre el apetito y el metabolismo, la hormona actúa sobre el hipotálamo y aumenta la presión arterial mediante la activación del sistema nervioso simpático. El concepto de resistencia a la leptina selectiva podría facilitar la comprensión del papel de la hormona en la hiperactividad simpática en la obesidad. La hiperinsulinemia también desempeñaría algún papel en la hiperactividad del sistema nervioso simpático asociada con la obesidad.

Los niveles elevados de ácidos grasos circulantes en obesos participarían en la activación del sistema nervioso simpático. La mayor liberación de ácidos grasos libres hacia la vena porta proveniente de la lipólisis de los depósitos de grasa visceral explicaría la estrecha relación entre la obesidad visceral y la mayor actividad simpática. Por otra parte, los bajos niveles de grelina y de adiponectina serían factores independientes de hipertensión, que actúan mediante la modulación del sistema nervioso simpático.

### Activación del sistema renina-angiotensina en la obesidad

Mucha información sustenta la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) en la obesidad, por lo que su bloqueo podría ser una estrategia útil para el tratamiento de la hipertensión asociada con obesidad. El hecho de que el angiotensinógeno producido por el tejido adiposo sea liberado a la sangre sugiere que sus niveles elevados, asociados con obesidad, podrían ser atribuidos en parte al aumento de la masa grasa. La activación del SRA adiposo también participa en el desarrollo de hipertensión arterial en el modelo de obesidad visceral. La activación del SRA adiposo también explicaría el vínculo entre la grasa visceral excesiva y las enfermedades cardiovasculares.

### Beneficios del antagonismo de la aldosterona

La aldosterona estaría involucrada en el desarrollo de hipertensión asociada con obesidad. Los niveles plasmáticos de

aldosterona están elevados en algunos hipertensos obesos, especialmente en aquellos con obesidad visceral. El fenómeno se debería a la síntesis por los adipocitos de poderosos factores con actividad mineralocorticoidea o a la capacidad de los derivados oxidados del ácido linoleico de inducir la síntesis de aldosterona. La aldosterona puede elevar la presión arterial en la obesidad mediante la acción de los receptores mineralocorticoides localizados en diferentes tejidos, la vasculatura, el cerebro y el riñón.

#### Alteraciones vasculares


La disfunción endotelial es una anomalía común de la obesidad. La lesión del endotelio es un importante factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares porque conduce a cambios estructurales, como el engrosamiento de la íntima y la media de la pared vascular. Se ha sugerido la mayor producción vascular de endotelina-1 por parte de hipertensos obesos como el posible mecanismo de disfunción endotelial. El bloqueo de los receptores de la endotelina A (ETA) induce vasodilatación importante en los sujetos con sobrepeso y obesos pero no en los hipertensos delgados. Esto indica un aumento selectivo del tono vasoconstrictor dependiente de la ETA en los hipertensos obesos. Por otra parte, se propuso la influencia de la grasa perivasculare en las alteraciones vasculares asociadas con la obesidad. La evidencia indica que el tejido adiposo que rodea los vasos sanguíneos modula el tono y la reactividad vasculares.

#### Anomalías de la función renal

Varias alteraciones en la estructura renal han sido asociadas con la obesidad. La activación del sistema nervioso simpático y del SRA, así como la elevación de los niveles plasmáticos de aldosterona puede producir retención de sodio y aumento de la presión arterial. La compresión del riñón por la grasa vecina y los cambios renales estructurales asociados también actuarían en la lesión renal relacionada con la obesidad. Por otra parte, la leptina actuaría directamente en el riñón para aumentar el estrés oxidativo.

#### Conclusión

En los últimos años se produjeron avances importantes en el conocimiento de los mecanismos de la hipertensión asociada con la obesidad. La última está relacionada con diversas anomalías centrales y periféricas que explicarían la aparición y el mantenimiento de la hipertensión. La comprensión de las consecuencias cardiovasculares de la modulación de las vías que participan en la homeostasis de la energía permitirá el desarrollo de fármacos más eficaces y seguros.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05713005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05713005.htm)

## 12 - Historia Natural de los Subtipos de Hipertensión

Verdecchia P, Angeli F

Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Ospedale R Silvestrini, Località S. Andrea delle Fratte, Perugia, Italia

[Natural History of Hypertension Subtypes]

**Circulation** 111(9):1094-1096, Mar 2005

*Análisis de los diferentes subtipos de hipertensión arterial, sus mecanismos fisiopatológicos y su significado clínico, pronóstico y terapéutico.*

La relación entre la presión arterial (PA) y el riesgo de enfermedad cardiovascular es directo, gradual y continuo en una amplia gama que, en apariencia, comienza con una PA sistólica (PAS) de 115 mm Hg y una PA diastólica (PAD) de

75 mm Hg. Los datos clínicos y experimentales avalan el concepto de que los subtipos de hipertensión (HTA) definidos por los aumentos aislados o combinados de PAS y PAD reflejan distintos mecanismos fisiopatológicos, tienen diferentes consecuencias clínicas y pronósticas y pueden requerir otros enfoques terapéuticos. En esta reseña se analizan los diferentes subtipos de HTA.

#### Diferentes subtipos de hipertensión

El incremento en la rigidez de la aorta y las arterias elásticas grandes que no acompaña un aumento en la resistencia arteriolar puede llevar a la hipertensión sistólica aislada (HSA). Por el contrario, el incremento predominante en la resistencia arteriolar puede conducir a la hipertensión combinada sistodiastólica (HSD) si hay un aumento concomitante en la rigidez de las arterias de gran calibre, o a la hipertensión diastólica aislada (HDA) si la rigidez arterial es normal o baja. De este modo, la HDA puede verse como un marcador de buena elasticidad de la aorta y grandes arterias, quizá debido a la escasez de lesiones ateroscleróticas. Por el contrario, dado que la rigidez de la aorta y de las arterias grandes tiende a incrementarse con la edad, lo mismo sucede con la PAS, lo que lleva a una mayor frecuencia de HSA en la ancianidad. La disminución de la PAD con la edad se asoció con progresión de la aterosclerosis aórtica. Un factor de confusión en la valoración de los subtipos de HTA es la amplificación progresiva de la onda de presión durante la transmisión desde la aorta a las arterias periféricas, fenómeno que predomina en los jóvenes y disminuye con la edad. Por ende, la PAD braquial puede sobrestimar la PAD aórtica, en particular en las personas jóvenes.

Si bien la HSA es un importante determinante de riesgo cardiovascular, quizá porque refleja el proceso aterosclerótico difuso, la HDA no parece ser una condición que aumente el riesgo, posiblemente porque puede ser un signo de menores lesiones ateroscleróticas. La naturaleza casi benigna de la HDA se corrobora por la buena respuesta general al tratamiento antihipertensivo. De acuerdo con la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional (NHANES), el tratamiento antihipertensivo normaliza la PAD (< 90 mm Hg) en el 89.7% de las personas; mientras que la normalización de la PAS (< 140 mm Hg) sólo se produce en el 49% de los individuos. Algunos resultados similares se obtuvieron del análisis de los ensayos de intervención principales que mostraron mayor grado de control de la PAD con respecto a la PAS. En personas hipertensas bajo terapia medicamentosa, aquellos pacientes con PAS no controlada tuvieron riesgo mayor de enfermedad cardiovascular comparados con aquellos con PAD no controlada, luego del ajuste por los factores de confusión.

Debido a las disparidades clínicas y fisiopatológicas entre los subtipos de HTA, el conocimiento más preciso de su historia natural y de los factores predictivos clínicos puede ayudar a definir e implementar, en forma temprana y específica, estrategias de prevención individualizadas.

El *Framingham Heart Study* (estudio cardiológico) permitió la categorización de los subtipos de HTA en 3 915 individuos, sin eventos cardiovasculares previos y sin tratamientos, evaluados en forma bienal en 1953 y 1957. Los participantes fueron controlados durante 10 años hasta el examen bienal que se realizó entre 1965 y 1967. El estudio Framingham ofreció la oportunidad única de investigar la historia natural de los distintos subtipos de HTA a largo plazo, en ausencia del efecto de factores de confusión como la terapia antihipertensiva y los eventos cardiovasculares previos. El hallazgo más interesante de este ensayo fue que los individuos con HDA tuvieron mayor probabilidad (23.1 veces más) de presentar HSD durante el seguimiento, en comparación con las personas con niveles óptimos de PA (< 120/80 mm Hg) al ingreso y luego del ajuste por diversos factores de confusión. Además, los sujetos con PA normal, o en el límite superior de lo normal al ingreso, tuvieron



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

3.32 y 7.96 veces más probabilidad, respectivamente, de presentar HSD durante el seguimiento, comparados con aquellos con niveles óptimos de PA. Los valores de PA normales o en el límite superior de lo normal también fueron factores predictivos significativos de HSA durante el seguimiento, con *odds ratios* (OR) de 3.26 y 4.82, respectivamente, en comparación con los niveles óptimos de PA. La existencia de HSD al ingreso también aumentó la probabilidad de presentar HSA durante el seguimiento, con un OR significativo, ajustado de 1.69.

#### Significado de la hipertensión diastólica aislada

El punto de vista que sugería que la HDA era una condición de bajo riesgo debería reconsiderarse o reformularse, de acuerdo con los datos del estudio Framingham. Desafortunadamente, este ensayo no brindó información sobre los eventos cardiovasculares asociados con la evolución de los subtipos de HTA. Sin embargo, las personas con HDA al momento del ingreso tuvieron un conjunto de características de alto riesgo, dado que hubo un predominio de hombres (65.3%) y de fumadores (57%), el índice de masa corporal (IMC) medio fue de  $28 \pm 4$  g/m<sup>2</sup> y, si bien no se informó, el síndrome metabólico pudo ser más común en este grupo. Se postuló que los mecanismos básicos de la progresión frecuente hacia HSD en este grupo incluyeron la activación de los procesos ateroscleróticos, con la evolución hacia la rigidez progresiva de la aorta y las arterias de gran calibre. Tanto el valor basal del IMC como el posterior aumento de peso fueron factores predictivos significativos de aparición subsecuente de HSD.

Estos hallazgos confirman los datos de la NHANES, que mostraron que el incremento en el IMC contribuye a explicar más del 50% del aumento de la prevalencia de HTA en los EE.UU. entre 1988 y 2000.

Debido a que la última visita de seguimiento del estudio de Framingham se realizó durante 1965 y 1967, las consecuencias clínicas de estos hallazgos deben valorarse de acuerdo con la disponibilidad actual de drogas antihipertensivas potentes y con buena tolerancia. El control relativamente fácil de la HDA con los agentes antihipertensivos modernos, si no se acompaña con un control adecuado de otros factores de riesgo de aterosclerosis mediante la recomendación de estilos de vida saludables y medidas farmacológicas cuando sean necesarias, puede fracasar en retrasar la progresión de lesiones vasculares, con la posible evolución hacia rigidez arterial progresiva e hipertensión sistólica superpuesta a largo plazo.

De este modo, las personas con HDA –aunque quizá no tengan un riesgo aumentado a corto o mediano plazo– deben controlarse cuidadosamente a largo plazo. En estos pacientes, el objetivo terapéutico debe ser el control de todos los factores de riesgo cardiovascular y no sólo la normalización de la PA.

Un hallazgo del estudio de Framingham difícil de explicar es la mayor probabilidad de los individuos con HSA a nivel basal de presentar HSD durante el seguimiento, con un OR ajustado de 7.10 en comparación con aquellos con valores óptimos de PA al ingreso. La media de edad de estas personas al ingreso fue de 54.4 años; estos datos sugieren que el aumento progresivo de la resistencia arteriolar periférica puede producirse a lo largo del tiempo en los individuos de mediana edad con HSA. El gran volumen sistólico pudo haber sido el mecanismo promotor de HSA en estos sujetos, con la superposición ulterior del incremento en la resistencia periférica posiblemente paralelo al aumento de la rigidez de la arteria central.

#### Significado de la prehipertensión

Se definen como prehipertensión los valores de PAS entre 120 y 139 mm Hg o de PAD entre 80 y 89 mm Hg. En el estudio Framingham, luego del ajuste por edad y sexo, la incidencia de HSA (por 100 personas/año) fue de 22.8 y 35.4 entre las personas con PA normal y en el límite superior de lo normal, respectivamente (OR 3.26 y 4.82, respectivamente), en comparación con sólo 6.6 de aquellas con niveles óptimos de PA. El 59% de los individuos que presentaron HSA durante el seguimiento no tenían hipertensión diastólica a nivel basal ni durante los controles posteriores antes del comienzo de la HSA. Las personas con valores de PA normales o en el límite superior

de lo normal al ingreso tuvieron mayor probabilidad significativa de presentar HDA comparadas con aquellas con niveles óptimos de PA.

Estos datos avalan el argumento de que la prehipertensión, integrada por la combinación de las categorías de PA normal más PA en el límite superior de lo normal, constituye una definición útil en el ámbito de la prevención de la enfermedad cardiovascular, ya que permite identificar los individuos con riesgo aumentado de vasculopatía progresiva con rigidez de la aorta y las arterias elásticas a lo largo del tiempo. Según los datos del estudio de Framingham, en comparación con los sujetos con niveles óptimos de PA, aquellos con valores de PA en el límite superior de lo normal tuvieron un riesgo incrementado, significativo de enfermedad cardiovascular, de manera independiente de otros factores de riesgo y también se observó una tendencia no significativa de aumento de la incidencia de estos eventos, aun en las personas con PA normal. De acuerdo con las recomendaciones del *Joint National Committee VII*, los individuos con prehipertensión no son necesariamente candidatos para la terapia medicamentosa sino que deben evaluarse en forma anual y se aconseja la adopción de modificaciones en el estilo de vida a fin de reducir su riesgo futuro de HTA y enfermedad cardiovascular asociada.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat044/05808011.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05808011.htm)

### 13 - Estrés Oxidativo y Fibrosis en la Disfunción Miocárdica Incipiente en Pacientes con Diabetes Tipo 2

González Vilchez F, Ayuela J, Ares M y colaboradores

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

*[Oxidative Stress and Fibrosis in Incipient Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients]*

*International Journal of Cardiology* 101(1):53-58, May 2005

*Una nueva técnica Doppler mostró indicios de disfunción miocárdica en un grupo altamente seleccionado de pacientes con diabetes tipo 2 no complicada.*

La diabetes es un fuerte factor de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, tal como lo demostraron numerosos estudios longitudinales. La existencia de una miocardiopatía diabética específica no relacionada con enfermedad coronaria o con hipertensión es un tema que se debate desde hace mucho tiempo. Recientemente, un amplio estudio epidemiológico mostró, mediante ecografía, aumento de la masa ventricular izquierda y reducción del volumen ventricular y de la función del miocardio en pacientes con diabetes tipo 2. Los hallazgos fueron independientes del índice de masa corporal y de la presión arterial. Por su parte, diversos estudios histológicos demostraron hipertrofia de miocitos, fibrosis perivascular y aumento de la matriz de colágeno, de los triglicéridos celulares y de los lípidos en la membrana celular, observaciones que parecen asociarse con un aumento de la glucosilación no enzimática de las proteínas y con el estrés oxidativo, fenómenos característicos del estado diabético.

El objetivo de este estudio fue evaluar, en un grupo altamente seleccionado de individuos con diabetes tipo 2 sin isquemia de miocardio ni hipertensión, la existencia de disfunción miocárdica mediante una nueva técnica Doppler tisular y métodos ecocardiográficos convencionales. Asimismo se intentó establecer la relación entre la alteración de la funcionalidad del miocardio y los trastornos metabólicos, según marcadores de estrés oxidativo y parámetros indicadores de fibrosis del miocardio.

## Materiales y métodos

Se estudiaron 25 pacientes de menos de 60 años con diabetes tipo 2 según guías recientes. Ningún enfermo presentaba hipertensión sistémica; tres sujetos estaban medicados con estatinas y uno recibía gemfibrozil. La enfermedad coronaria clínicamente significativa se excluyó por la ausencia de patología cardíaca, por examen físico normal, por electrocardiograma normal, por ausencia de anomalías en la motilidad de la pared en la ecocardiografía, por una prueba normal de ejercicio (protocolo Bruce) y por ausencia de isquemia en el electrocardiograma ambulatorio de 24 horas. Ningún enfermo presentaba signos clínicos o alteraciones bioquímicas de enfermedad ósea o renal. Los resultados se compararon con los de 12 sujetos sanos equiparables en edad y sexo.

La ecocardiografía se realizó con un transductor multifrecuencia y con registro electrocardiográfico continuo. Las dimensiones internas del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular así como el espesor de la pared posterior se midieron al final de la sístole y de la diástole según recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*. Se utilizaron métodos convencionales para calcular la masa del ventrículo izquierdo, la fracción de eyección, el espesor relativo de la pared, la fracción de acortamiento sistólica del ventrículo izquierdo y el estrés de fin de sístole.

El flujo de entrada mitral se examinó por Doppler (velocidad máxima temprana [E] y tardía [A]) al igual que el tiempo de desaceleración de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrico ventricular izquierdo. La eficiencia contráctil del miocardio se evaluó mediante el acortamiento ventricular sistólico en relación con el estrés de fin de sístole.

Asimismo, se utilizó la velocidad tisular sistólica Doppler del anillo mitral lateral como índice de la función ventricular sistólica izquierda. Recientemente, recuerdan los autores, se vio que este parámetro está reducido en pacientes con diabetes tipo 2 no complicada, a pesar de tener una fracción de eyección normal. La función diastólica se valoró mediante el cociente E/A, el tiempo de desaceleración de la onda E, el tiempo de relajación isovolumétrico y la velocidad de propagación del flujo.

Desde el punto de vista bioquímico se determinó la concentración de péptido carboxiterminal de procolágeno tipo 1 (PCTI) que se sabe está fuertemente relacionado con el contenido de colágeno del miocardio en pacientes con hipertensión esencial, la actividad sérica de glutatión peroxidasa (como marcador de estrés oxidativo) y el nivel plasmático de angiotensina II y de aldosterona.

## Resultados

El espesor de la pared posterior y el espesor relativo de la pared fueron significativamente mayores en pacientes con diabetes en comparación con controles, fenómeno que sugiere remodelamiento concéntrico del ventrículo izquierdo. La masa del ventrículo izquierdo tendió a ser más grande en los primeros, pero las diferencias no fueron significativas. No se observaron diferencias en los parámetros estándar de función sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección y fracción de acortamiento) entre los sujetos diabéticos y controles. El acortamiento endocárdico corregido por estrés estuvo claramente reducido en enfermos con diabetes; asimismo, el acortamiento de la pared media corregido por estrés también fue inferior en estos pacientes (aunque no alcanzó nivel estadístico) en comparación con los controles.

Cabe destacar que mediante Doppler tisular los enfermos presentaron valores mucho más bajos de velocidad sistólica del anillo mitral lateral respecto de los controles. En relación con la funcionalidad diastólica, el cociente E/A fue más bajo en los pacientes diabéticos y también se detectó en ellos una reducción muy significativa de la velocidad diastólica precoz del anillo mitral.

Los pacientes tuvieron niveles más altos de malondialdehído, angiotensina II, triglicéridos y hemoglobina glucosilada respecto de los individuos sanos. La concentración de PCTI

también tendió a ser superior en los primeros.


Se observó una correlación negativa entre el acortamiento endocárdico corregido por estrés y la velocidad sistólica del anillo mitral lateral y los niveles de PCTI.

El acortamiento endocárdico corregido por estrés y la velocidad sistólica del anillo mitral se asociaron significativamente con los niveles de glutatión peroxidasa. Asimismo, se comprobó una relación significativa entre la velocidad diastólica precoz del anillo mitral y la glutatión peroxidasa.

## Discusión

Desde hace tiempo se debate la posible existencia de una miocardiopatía diabética genuina. La asociación frecuente de enfermedad coronaria e hipertensión en pacientes diabéticos complica la evaluación definitiva de este punto. Sin embargo, los resultados del *Strong Heart Study*, una investigación epidemiológica reciente a gran escala, demostraron la presencia de alteraciones en el ventrículo izquierdo y en la función miocárdica, independientemente del índice de masa corporal y de la presión arterial. En este estudio se evaluaron pacientes en quienes se pudieron excluir otras variables de confusión razonablemente bien ya que la enfermedad no era de larga evolución, la presión arterial era normal, el control metabólico era bueno y no había signos de enfermedad coronaria. En los pacientes se encontraron indicios de remodelamiento concéntrico del ventrículo izquierdo con tendencia a la hipertrofia; datos sugestivos de depresión sutil de la funcionalidad sistólica del ventrículo izquierdo y alteraciones en la función diastólica. Las observaciones coinciden con estudios previos que sugirieron la posibilidad de una verdadera miocardiopatía diabética. En opinión de los autores, esta nueva técnica tisular Doppler podría ser de utilidad para evaluar el compromiso miocárdico incipiente, para monitorear la evolución de la enfermedad y para controlar la respuesta a las intervenciones farmacológicas.

En el trabajo se constataron asociaciones sustanciales entre los niveles séricos de glutatión peroxidasa y la velocidad sistólica y diastólica del anillo mitral lateral. Este hallazgo podría reflejar el papel esencial del estrés oxidativo en la patogenia de las complicaciones diabéticas. En conclusión, en este grupo de enfermos altamente seleccionados, hubo signos sutiles de disfunción del miocardio mediante el registro Doppler tisular del anillo mitral. Asimismo, se encontró una correlación entre marcadores séricos de fibrosis del miocardio y parámetros estándar de funcionalidad sistólica y se observó una relación significativa entre marcadores de función miocárdica y estrés oxidativo en individuos con diabetes tipo 2.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05808016.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05808016.htm)

## 14 - Tendencias Seculares en los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular Según el Índice de Masa Corporal en Adultos

Gregg EW, Cheng YJ, Cadwell BL y colaboradores

Division of Diabetes Translation, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.

[*Secular Trends in Cardiovascular Disease Risk Factors According to Body Mass Index in US Adults*]

JAMA 293(15):1868-1874, Abr 2005

*Aunque en los EE.UU. la prevalencia de obesidad aumentó en forma notoria, disminuyeron casi todos los otros factores de riesgo cardiovascular.*

Durante los últimos 25 años, el sobrepeso y la obesidad aumentaron en forma notable en los EE.UU. y la prevalencia

de obesidad entre los adultos de 20 a 74 años se incrementó del 13% al 31%, tanto en hombres como en mujeres, cualesquiera sean la raza y el grupo etario.

Los individuos obesos tienen mayor riesgo de padecer hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular (CV), artrosis y discapacidad, y también de muerte. No obstante, es notable advertir que, en la población general, durante los últimos 30 años han disminuido los índices de mortalidad por enfermedad cardíaca isquémica, así como los factores de riesgo CV. Aún no se determinó si en los distintos niveles del índice de masa corporal (IMC) se han producido mejorías equiparables.

Con datos de cinco ensayos nacionales consecutivos realizados durante los últimos 40 años, los autores evaluaron si las modificaciones seculares a largo plazo en los factores de riesgo CV esenciales fueron similares entre sujetos con sobrepeso u obesos e individuos delgados. También evaluaron las tendencias en cuanto al hábito de fumar, diabetes diagnosticada y no diagnosticada, presión arterial y niveles de colesterol total elevados.

### Métodos

El *National Health Examination Survey* (NHES) y el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) son ensayos representativos de la población civil estadounidense. Fueron realizados en 1960-1962 (NHES), 1971-1975 (NHANES I), 1976-1980 (NHANES II), 1988-1994 (NHANES III) y 1999-2000 (NHANES III 1999-2000).

Para realizar cada uno de ellos se seleccionó una muestra de la población norteamericana. El análisis estuvo restringido a adultos de entre 20 y 74 años, y los cinco estudios alcanzaron un total de 48 853 participantes. Cada ensayo incluía un examen estandarizado para obtener información sobre la altura, el peso y los factores de riesgo CV de cada individuo. Con el peso y la altura se calculó el IMC y los participantes se clasificaron en delgados, con sobrepeso y obesos según su IMC fuera menor de 25, entre 25 y 29.9, y de 30 o más, respectivamente. Se analizaron cuatro factores de riesgo CV: concentración de colesterol plasmático total, presión arterial, hábito de fumar y diabetes.

### Definiciones de los resultados primarios

Los autores definieron hipertensión arterial como presión arterial sistólica de por lo menos 140 mm Hg o presión arterial diastólica de por lo menos 90 mm Hg. La hipercolesterolemia fue definida por un mínimo de 240 mg/dl. Ambas variables fueron establecidas de acuerdo con los niveles de control, independientemente del uso de medicación. En realidad, estos puntos de corte representan definiciones en uso de los factores de riesgo durante el período de estudio (1960-2000). El tabaquismo fue definido por la categoría de fumador de cada participante en el momento del ensayo. La diabetes se definió como una entidad previamente diagnosticada (por comunicación de cada participante) o, entre aquellos sin diagnóstico previo, como la presencia de niveles mínimos de glucosa en ayunas de 126 mg/dl.

Se interrogó a los pacientes acerca de si su médico les había prescrito medicación hipocolesterolémica y si se hallaban tomando antihipertensivos. Con tales datos se definieron los índices del uso de medicación.

### Análisis estadístico

Los autores emplearon un método de regresión logística múltiple para hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes diagnosticada, y estimaron la prevalencia de cada factor de riesgo por ensayo y por grupo de IMC controlados por edad y sexo. Analizaron la significación de la interacción entre los grupos de IMC y los años del ensayo para determinar si las modificaciones a lo largo de los 40 años y aquellas entre el primer y el último estudio diferían según el grupo de IMC.

### Resultados

Durante el período en que se realizaron los ensayos se produjeron sustanciales incrementos en los niveles de

educación, además de los verificados en IMC y peso corporal. Dentro de la categoría de los obesos, el IMC medio aumentó de 33.6 en 1960-1962 a 35.8 en 1999-2000. Durante los últimos 30 a 40 años se constató una gran reducción en los índices de hipercolesterolemia, hipertensión arterial y tabaquismo. Por el contrario, los índices de obesidad y diabetes diagnosticada se duplicaron en dicho lapso. Entre los períodos 1976-1980 y 1999-2000, la prevalencia de diabetes total (diagnosticada y no diagnosticada) se incrementó en 55%.

### Factores de riesgo CV según el IMC

Entre 1960-1962 y 1999-2000, la prevalencia de hipercolesterolemia, hipertensión arterial y hábito de fumar ajustados por edad y sexo disminuyó en todos los grupos de IMC. La prevalencia de diabetes total permaneció estable en todos, mientras que la de diabetes diagnosticada aumentó en los grupos de sobrepeso y obesidad. Comparadas con los sujetos delgados, las personas con sobrepeso y las obesas presentaron una reducción significativamente mayor en los índices de hipercolesterolemia. La prevalencia de hipertensión también tendió a una mayor reducción entre los obesos y los sujetos con sobrepeso; no obstante, la prevalencia de hipertensión entre estos últimos continuó siendo igual al doble que la verificada en los individuos delgados. En todos los ensayos, los obesos presentaron la menor prevalencia de tabaquismo, y los sujetos delgados, la mayor. La prevalencia disminuyó en todos los grupos de IMC en igual magnitud.

La prevalencia de diabetes total permaneció estable en el tiempo en todos los grupos. Por el contrario, entre los obesos y las personas con sobrepeso la prevalencia de diabetes diagnosticada fue entre 2.5 y 3.5 veces mayor en 2000 en comparación con 1960. Los incrementos en la prevalencia de diabetes diagnosticada fueron mayores entre los obesos.

### Tendencias en medicación antihipertensiva e hipolipemiente

En general, la proporción de sujetos en tratamiento con ambas medicaciones se incrementó en todos los grupos de IMC. Los índices de tratamiento con hipolipemiantes aumentaron más entre los obesos. Con respecto a la medicación antihipertensiva, se verificó la misma tendencia significativa, que además correspondió a los sujetos con sobrepeso.

La magnitud de la reducción de estas prevalencias a lo largo del tiempo fue menor que la observada en el primer análisis de los autores, cuando se definieron los factores de riesgo independientemente del tratamiento.

### Comentario

En esta serie única de ensayos representativos de la población adulta estadounidense, los autores documentaron un sustancial descenso en la prevalencia de factores de riesgo CV clave, ocurrido durante las últimas 3 o 4 décadas; esto afectó a los segmentos de población obesa, con sobrepeso y delgada. Entre los obesos, los actuales índices de hipercolesterolemia, hipertensión y tabaquismo son inferiores a los verificados hace 30 o 40 años. Los correspondientes descensos entre las personas delgadas fueron menores.


Aunque la obesidad continúa asociada con altas prevalencias de importantes factores de riesgo CV, los obesos y las personas con sobrepeso podrían presentar riesgos inferiores que en épocas pasadas. La diabetes es una excepción notable, dado que la prevalencia de diabetes total no disminuyó en ningún grupo de IMC, en tanto que la diabetes diagnosticada se incrementó más en el grupo de los obesos.

Durante estos años podrían haber surgido factores que contrarrestan el incremento de la obesidad y producen, en general, un descenso del riesgo CV. Algunos estudios documentaron una combinación de tendencias beneficiosas y perjudiciales en los EE.UU.

Entre las tendencias en el consumo que promueven la obesidad se constata el incremento en calorías totales, tamaño de las porciones, carbohidratos refinados y comidas rápidas. Entre las tendencias saludables se mencionan el descenso en la proporción de grasas saturadas en la dieta, el incremento en la

ingesta de frutas y vegetales, y en la proporción de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas.

Todas estas modificaciones parecen haber ocurrido en un ambiente de mayor conciencia, detección minuciosa y tratamiento farmacológico de la hipertensión y la hipercolesterolemia, y parecen más remarcables entre los obesos y las personas con sobrepeso. El resultado general de este fenómeno, reflexionan los autores, puede ser una población paradójicamente más obesa, diabética, artrósica, discapacitada y medicada, pero con menor riesgo CV general.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat43/05701010.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat43/05701010.htm)

## 15 - Concentraciones Séricas de Vitaminas Antioxidantes y Vitaminas Relacionadas con el Metabolismo de la Homocisteína durante la Posmenopausia

López Alarcón M, Carmona Nava LP, Montalvo Velarde I y colaboradores

Centro de Investigación de la Universidad La Salle, Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

[Concentraciones Séricas de Vitaminas Antioxidantes y Vitaminas Relacionadas con el Metabolismo de la Homocisteína durante la Posmenopausia]

Ginecología y Obstetricia de México 73(3):117-123, Mar 2005

*Evaluación del estado nutricional, las concentraciones de homocisteína y las vitaminas antioxidantes y del complejo B en mujeres posmenopáusicas.*

La mala nutrición en el adulto, en particular en la mujer, constituye un problema importante de salud en todo el mundo. En México, la Encuesta Nacional de Nutrición informó que las mujeres en edad fértil presentan una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, así como deficiencias significativas de hierro, ácido fólico y vitaminas A y C secundarias al aporte dietario insuficiente de estos nutrientes. Estos hallazgos se relacionan directamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Aunque se acepta que este riesgo aumenta de manera considerable después de la menopausia, aún se desconoce si las alteraciones del estado nutricional de la mujer en este periodo son secundarias al déficit estrogénico.

Las concentraciones de homocisteína dependen directamente del estado adecuado del ácido fólico y las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, dado que éstas actúan como cofactores e intermediarios de su metabolismo. De esta manera, la deficiencia de alguna de estas vitaminas produce una acumulación de homocisteína, con probable aumento del riesgo de ECV.

En este trabajo los autores describen el estado nutricional respecto de las vitaminas antioxidantes del complejo B y la homocisteína en una cohorte de mujeres posmenopáusicas con el objetivo de contar con las bases necesarias y establecer acciones preventivas que influyan en la evolución natural de la ECV.

### Pacientes y métodos

Se realizó un estudio clínico transversal en una muestra de mujeres posmenopáusicas, durante el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2002 y el 31 de marzo de 2003.

Se incluyeron pacientes con menos de 5 años de menopausia y que aceptaron participar en forma voluntaria. Las mujeres seleccionadas fueron divididas en dos grupos: las que no habían recibido terapia de reemplazo hormonal (TRH) y las que sí la habían recibido.

Se confeccionó una historia clínica completa de las pacientes que incluyó la determinación de algunos indicadores del estado

nutricional, como el índice de masa corporal y el índice cintura-cadera; además, se las interrogó sobre el tiempo semanal que destinaban a alguna actividad física y se aplicó una encuesta de frecuencia de alimentos validada en poblaciones mexicanas. Las muestras de sangre periférica para la determinación sérica de vitaminas y homocisteína se obtuvieron luego de 8 horas de ayuno y en condiciones basales. El ácido fólico se determinó en gotas de sangre total mediante el método microbiológico; la homocisteína y las vitaminas A, E y B<sub>6</sub>, a través de cromatografía líquida de alta resolución; la vitamina C, con el método colorimétrico y la vitamina B<sub>12</sub>, por radioinmunoanálisis.

La prueba de la t de Student permitió la comparación de las variables entre los dos grupos de tratamiento. Se utilizó el análisis de regresión logística para determinar los riesgos de hiperhomocisteinemia con el ajuste de algunas variables, como la edad de la paciente, el tiempo transcurrido después de la menopausia, las concentraciones séricas de vitaminas B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y ácido fólico y el tiempo que la paciente invertía durante la semana en alguna actividad física.

### Resultados

Se estudiaron 125 mujeres. El promedio de edad fue de 49.4 ± 4.9 años, en tanto que la edad al momento de la menopausia fue de 46.9 ± 4.9 años. El índice de masa corporal promedio se encontró entre los valores de sobrepeso según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (28.4 ± 4.3 kg/m<sup>2</sup>) y denotó una distribución central de la grasa. De la muestra estudiada, 66 mujeres no recibían ningún tipo de tratamiento hormonal (no TRH), mientras que 59 lo recibían (sí TRH).

En promedio, el grupo de mujeres sin tratamiento hormonal presentó mayores índices de masa corporal y de cintura-cadera. Aunque las mujeres del grupo no TRH consumieron menos energía y macronutrientes que las del sí TRH, en ambos grupos el consumo fue mayor al recomendado por los estándares internacionales. El consumo de micronutrientes en las mujeres no TRH resultó menor que en el otro grupo, y el de vitamina B<sub>6</sub> y ácido fólico se encontró por debajo de las recomendaciones para mujeres en este grupo de edad. Además, estas pacientes presentaron concentraciones plasmáticas de retinol menores que las del grupo sí TRH; sin embargo, el promedio de estas concentraciones –al igual que las de tocoferol y ácido ascórbico– se encontraron dentro de los límites normales en ambos grupos. El grupo sí TRH mostró menores concentraciones de ácido fólico, pero las de homocisteína tendieron a ser mayores, con valores superiores a los 12 µmol/l (14% vs. 3%, p = 0.03). Sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles de vitamina B<sub>12</sub>.

Luego de realizar el ajuste por edad, edad en el momento de la menopausia, nivel de actividad física y concentraciones plasmáticas de ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, las mujeres del grupo sí TRH presentaron mayor riesgo de hiperhomocisteinemia que las del grupo no TRH (*odds ratio* = 15.1; intervalo de confianza = 1.60-141.9).

### Discusión


Las pacientes evaluadas en este estudio mostraron un índice de masa corporal promedio mayor de 25 kg/m<sup>2</sup>, que es el límite según la OMS para diagnosticar sobrepeso y que implica mayor riesgo de ECV. Tanto el índice de masa corporal como el de cintura-cadera fueron menores en las mujeres que recibieron TRH, a pesar de que en promedio consumían mayor cantidad de energía en la dieta. Por lo tanto, estos datos apoyan el posible efecto protector de la TRH sobre el aumento de peso y la distribución central de la grasa informado por otros autores.

Las concentraciones plasmáticas de las vitaminas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína se encontraron dentro de los límites normales, aunque el 37.8% de las mujeres presentó deficiencia de ácido fólico. La prevalencia del déficit de ácido fólico (46% vs. 31%, p = 0.08) y de hiperhomocisteinemia (14% vs. 3%, p = 0.03) resultó mayor en las mujeres tratadas con hormonas, a pesar de que consumían mayores cantidades de ácido fólico que las pacientes del grupo no TRH. Según los

autores, estos datos sugieren que la TRH podría constituir un factor de riesgo de deficiencia de ácido fólico y de hiperhomocisteinemia.

La relación encontrada entre la TRH y la hiperhomocisteinemia fue independiente de las concentraciones plasmáticas de ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, y de su consumo en la dieta. Esto sugiere que la TRH puede influir directamente en las concentraciones de homocisteína y no en las de alguna vitamina.

Los autores sostienen que se requieren más estudios clínicos adecuados para establecer el mecanismo en la relación entre la TRH y la hiperhomocisteinemia. Los investigadores recomiendan la administración complementaria de ácido fólico después de la menopausia para evitar su deficiencia y disminuir el riesgo de hiperhomocisteinemia y ECV.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat044/05831019.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat044/05831019.htm)

## 16 - Bloqueantes del Receptor de Angiotensina II como Monoterapia de la Hipertensión

Oparil S, Silfani TN y Walker F

Division of Cardiovascular Disease, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; Sankyo Pharma Inc, Parsippany, New Jersey, EE.UU.

[Role of Angiotensin Receptor Blockers as Monotherapy in Reaching Blood Pressure Goals]

*American Journal of Hypertension* 18(2):287-294, Feb 2005

*La monoterapia con bloqueantes del receptor de angiotensina II puede lograr los objetivos de presión arterial recomendados en un porcentaje significativo de pacientes hipertensos, con buena tolerancia.*

La hipertensión arterial (HTA) se define como la presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mm Hg o la presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mm Hg. En 1999-2000 se estimó que el 32% de la población estadounidense de 20 años o más y el 71% de los hombres y el 85% de las mujeres de 75 años o mayores tenían HTA. La prevalencia de HTA está en aumento. La presión arterial (PA) crónicamente elevada se asocia con un riesgo incrementado de morbimortalidad cardiovascular y de enfermedad renal terminal. El control efectivo de la PA reduce significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. De acuerdo con el séptimo informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7), la PA no es adecuadamente controlada en los EE.UU. Hay una relación continua logarítmica lineal entre los niveles de PAS y PAD y el riesgo cardiovascular, independientemente de otros factores de riesgo. Un incremento en la PAS de 20 mm Hg o de la PAD de 10 mm Hg durante la edad mediana o avanzada se asoció con un aumento al doble en el riesgo de muerte por accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca isquémica u otras causas vasculares. El JNC 7 y otras pautas terapéuticas enfatizaron la importancia de lograr como objetivo un nivel de PA  $< 140/90$  mm Hg en todos los pacientes con HTA no complicada. El JNC 7 actualmente define PA normal como los niveles  $< 120/80$  mm Hg e incluye una nueva categoría denominada prehipertensión para los valores de PAS entre 120 y 139 mm Hg y de PAD entre 80 y 89 mm Hg. Grandes estudios de población en los EE.UU. y el Reino Unido indicaron que la prehipertensión se asocia con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y hay una superposición entre esta categoría y el estadio 1 de HTA con respecto al riesgo de eventos cardiovasculares. Se sugirió que el tratamiento precoz

de la prehipertensión, particularmente con niveles de PAS entre 130 y 139 mm Hg y de PAD entre 85 y 89 mm Hg, puede ayudar a prevenir la aparición de HTA clínica y sus consecuencias cardiovasculares a largo plazo. El JNC 7, la *American Diabetes Association* (ADA) y la *National Kidney Foundation* recomendaron una terapia más intensiva en pacientes hipertensos con diabetes o enfermedad renal crónica para lograr niveles de PA  $< 130/80$  mm Hg. Las normas de la *International Society on Hypertension in Blacks* recomendaron un tratamiento más intensivo para los afroamericanos hipertensos que a menudo requieren la iniciación de terapia con al menos dos drogas. La reducción de la PAS a los niveles indicados es más difícil de lograr en comparación con la PAD, pero se asocia con mayores disminuciones del riesgo cardiovascular que la reducción de la PAD en personas de 50 años o más. Esta es una consideración importante dado que la HTA sistólica es altamente prevalente en este grupo etario. En esta reseña se analizaron los requerimientos para la terapia antihipertensiva efectiva y, especialmente, el papel y eficacia de los bloqueantes del receptor de angiotensina II en el tratamiento de la HTA.

Las razones para el escaso control de la PA son multifactoriales. Los aspectos relacionados con el paciente comprenden los factores socioeconómicos, la edad y adhesión al tratamiento; aquellos vinculados a los médicos incluyen la falta de familiaridad con las normas terapéuticas nacionales sobre HTA, el fracaso para tratar intensivamente y la aceptación de niveles de PA por encima de los recomendados. La adhesión del paciente a la terapia es un factor clave y está afectado por la eficacia, costo, tolerabilidad y complejidad del régimen terapéutico. El tratamiento tiene mayor probabilidad de ser exitoso cuando se establecen explícitamente los niveles de PA que se quieren lograr y se brindan algoritmos terapéuticos para alcanzar los objetivos. La mayoría de los estudios que evaluaron la eficacia de los agentes antihipertensivos se concentraron en la PA diferencial lograda entre la droga analizada y un grupo control o de comparación, con énfasis en la disminución principalmente de los niveles de PAD, sin interés en los valores absolutos finales de PA. Las tasas de respuesta terapéutica típicamente incluyen el logro de un nivel de cambio predeterminado en los valores de PA (generalmente una reducción  $\geq 10$  mm Hg con respecto al nivel basal de PAD), así como el logro de un valor de PAD establecido (generalmente niveles de PAD  $\leq 90$  mm Hg). Esta interpretación del control de PA ignora enteramente a la PAS, cuyo aumento en las personas de 50 años o más se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en comparación con el incremento de la PAD.

Entre los agentes antihipertensivos, los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA) tienen un mecanismo de acción único: el bloqueo de la unión de la angiotensina II al receptor de angiotensina II tipo 1 (AT<sub>1</sub>) con la inhibición consiguiente de su activación. La angiotensina II es el péptido efector principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La activación del receptor de AT<sub>1</sub> por la angiotensina II produce una vasoconstricción aguda que también provoca un incremento en la retención de sal, de líquido, de la secreción de aldosterona y de la actividad simpática. Virtualmente todos los efectos cardiovasculares conocidos de la angiotensina II están mediados por el receptor AT<sub>1</sub>. La actividad excesiva del SRAA contribuye a la patogénesis de la HTA, aterogénesis, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y nefropatía. Hay pruebas crecientes que indican que los BRA proveen protección renal más allá de la inducida por la reducción de la PA. Los BRA enlentecen la progresión de la enfermedad renal asociada con hipertensión y diabetes tipo 2. Estos agentes también demoran la aparición de nefropatía en personas diabéticas con microalbuminuria. Por ende, las normas de la ADA actualmente recomiendan los BRA, así como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), como terapia de primera línea para los pacientes hipertensos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal. Los ensayos clínicos a largo plazo demostraron los beneficios de los




BRA en individuos con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda, al reducir la morbimortalidad. Hay pruebas que indican que los BRA pueden desempeñar un papel en la prevención secundaria luego de un infarto agudo de miocardio. También, se demostró que los BRA tienen ventajas clínicas probadas en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y el riesgo de aparición de diabetes, independientemente de su impacto sobre la PA. En ensayos clínicos, los BRA produjeron disminuciones en la PA similares a las obtenidas con otros agentes antihipertensivos, pero probaron ser más efectivos que los betabloqueantes en la reducción de los criterios de valoración cardiovascular y más eficaces que los antagonistas de los canales de calcio en retrasar el comienzo de enfermedad renal. Los BRA tienen excelente tolerabilidad, con un perfil de efectos adversos similar al placebo.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Embase y Biosis para identificar los artículos que informasen las tasas de logro de los objetivos recomendados de PA con los BRA. A pesar de la gran cantidad de estudios y el énfasis puesto en el logro de los objetivos terapéuticos desde la publicación de las normas del JNC 5 en 1993, hay poca información comparativa con respecto al logro de las metas recomendadas de PA con el uso de BRA en ensayos clínicos. Además, en aquellos estudios en que se informaron las tasas de logro de los objetivos terapéuticos, sólo se presentaron los datos acerca del logro de las metas propuestas en los niveles de PAD (usualmente  $< 90$  mm Hg o  $< 85$  mm Hg) o las tasas de respuesta. La monoterapia con BRA generalmente resultó en el logro de un nivel de PAD  $< 90$  mm Hg en aproximadamente el 50% de los pacientes hipertensos. Los estudios *Candesartan Versus Losartan Efficacy Comparison* (CANDLE) y *Candesartan Losartan Assessment in Multi-Center Program* (CLAIM II) compararon la eficacia antihipertensiva del candesartán y el losartán y encontraron que alrededor del 50% de los pacientes en ambos grupos terapéuticos (PAD basal media de 100 mm Hg en ambos ensayos) lograron un valor de PAD  $\leq 90$  mm Hg luego de 8 semanas de tratamiento. En un estudio de eficacia que comparó la terapia con irbesartán y enalapril, se consiguió un nivel de PAD  $< 90$  mm Hg en más del 60% de los individuos con niveles medios basales de PAD de 101 mm Hg. El irbesartán y el enalapril también se compararon en un estudio de 8 semanas en personas de 65 años o más con HTA (niveles medios basales de PAD de 99 mm Hg). Luego de 8 semanas, el 52.9% de los pacientes que recibieron irbesartán y el 54.9% de aquellos tratados con enalapril lograron un valor de PAD  $\leq 90$  mm Hg ( $p =$  no significativa). El control ambulatorio de 24 horas de valores de PAD  $\leq 85$  mm Hg se consiguió en el 71% de los pacientes tratados con telmisartán (40 a 120 mg/día) y en el 55% de aquellos tratados con un agente utilizado para comparación, como el besilato de amlodipina (5 a 10 mg/día), en un estudio de 12 semanas ( $p =$  no significativa). Sin embargo, el 20.5% de los participantes ya tenían niveles medios basales de PAD  $\leq 85$  mm Hg en el monitoreo de 24 horas. Un ensayo de eficacia comparó las dosis recomendadas de olmesartán medoxomil (20 mg/día), besilato de amlodipina (5 mg/día) y placebo para el logro de los objetivos recomendados de PAS y PAD (niveles medios basales de PAS/PAD en el monitoreo de 24 horas de 154/95 mm Hg). Después de 8 semanas de tratamiento, el 67.3% y el 50.9% de las personas que recibieron olmesartán lograron un nivel de PAD  $< 90$  mm Hg y de PAS  $< 140$  mm Hg, respectivamente, comparado con el 64% y el 50%, respectivamente, de aquellos tratados con amlodipina ( $p =$  no significativa). Un número significativamente mayor de los pacientes del grupo de olmesartán en comparación con el grupo de amlodipina alcanzó la meta más rigurosa de valores de PAD  $< 85$  mm Hg (48% vs. 34.3%, respectivamente,  $p = 0.01$ ) y de PAS  $< 130$  mm Hg (33.9% vs. 17.4%, respectivamente,  $p = 0.001$ ).

Debido a que según los autores hasta el momento no se informó el logro de los objetivos terapéuticos de PAS y de PAS/PAD combinados con la monoterapia con BRA, llevaron a

cabo un análisis secundario de eficacia a partir de los datos de un ensayo clínico publicado que comparó directamente las dosis iniciales recomendadas de diferentes BRA. Este estudio a doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y directo comparó el efecto antihipertensivo de olmesartán (20 mg/día), losartán (50 mg/día), valsartán (80 mg/día) e irbesartán (150 mg/día) durante 8 semanas en 588 personas con HTA leve a moderada (PA media basal 157/104 mm Hg). La meta terapéutica recomendada de PAS/PAD  $< 140/90$  mm Hg se logró por parte del 32.4% de los pacientes que recibieron olmesartán comparado con el 16.1% de aquellos tratados con losartán ( $p = 0.002$ ), el 14.5% de quienes recibieron valsartán ( $p < 0.001$ ) y el 25.9% de aquellos tratados con irbesartán ( $p =$  no significativa). Un patrón similar se observó para el logro del objetivo terapéutico más riguroso de una PA  $< 130/85$  mm Hg, con el 12.5%, 4.4%, 3.1% y 9.4% de las personas tratadas con olmesartán, losartán, valsartán e irbesartán, respectivamente ( $p = 0.021$  irbesartán vs. losartán,  $p = 0.008$  irbesartán vs. valsartán y  $p =$  no significativa irbesartán vs. irbesartán). La disminución importante en los niveles de PA y el logro de los objetivos terapéuticos con la dosis inicial de 20 mg/día de olmesartán se espera que sean mayores con el escalonamiento de las dosis o con el uso de un agente complementario, particularmente un diurético de tipo tiazida, de acuerdo con las recomendaciones del JNC 7. La mayoría de las investigaciones recientes en HTA se centraron en los BRA. Los miembros de esta nueva clase de drogas, al igual que los inhibidores de la ECA, modulan el SRAA, pero difieren de los inhibidores de la ECA en que inhiben las acciones de la angiotensina II a nivel del receptor AT<sub>1</sub> en lugar de inhibir la producción del mediador. La eficacia antihipertensiva de los BRA demostró ser al menos equivalente a la de otros agentes antihipertensivos como los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos, pero con una mejor tolerabilidad. El perfil de efectos adversos de los BRA es similar al del placebo y la incidencia de tos y angioedema es significativamente menor con los BRA en comparación con los inhibidores de la ECA. La alta eficacia y excelente tolerabilidad de los BRA contribuyeron a la mejor adhesión terapéutica de los pacientes y a las menores tasas de suspensión del tratamiento en los estudios clínicos. Esta revisión demostró que la monoterapia con BRA es capaz de lograr los objetivos terapéuticos tanto de PAS como de PAD en un porcentaje significativo de individuos. La adición de hidroclorotiazida a la monoterapia con BRA puede lograr tasas de logro de las metas terapéuticas de hasta el 80% para la PAD y del 87% para la PAS. Es necesario realizar más estudios comparativos con diversos agentes antihipertensivos con las tasas de logro de los objetivos recomendados (de PAS y de PAD) como principal variable de eficacia, tanto con la monoterapia como con combinaciones fijas o regímenes con drogas múltiples. Un régimen basado en los BRA puede ser un buen candidato para los algoritmos terapéuticos debido a su alta eficacia y buena tolerabilidad. El logro de los niveles objetivo de PA debe constituirse en la meta principal del tratamiento de la HTA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat045/05921001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat045/05921001.htm)

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