

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 - Frecuencia de Polimorfismos del Gen de la Enzima Convertidora de Angiotensina en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Degirmenci I, Kebapci N, Basaran A y colaboradores

Department of Medical Biology, Department of Endocrinology, Medical Faculty, Osmangazi University y otros centros colaboradores, Eskişehir, Turquía

[Frequency of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Turkish Type 2 Diabetic Patients]

International Journal of Clinical Practice

59(10):1137- 1142, Oct 2005

El polimorfismo genético de la enzima convertidora de angiotensina se asocia con la evolución en pacientes con diabetes tipo 2.

La diabetes tipo 2 es una enfermedad metabólica crónica que se asocia con complicaciones múltiples. La etiopatogenia de la enfermedad y de su evolución es compleja pero existen numerosos indicios de que ciertos factores hereditarios cumplen un papel importante, al menos en la aparición de nefropatía. Uno de los elementos genéticos potencialmente involucrados es el polimorfismo de inserción/delección (I/D) en el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La concentración plasmática y el contenido tisular de la ECA están determinados por este polimorfismo; el gen se ubica en la región 17q23 del cromosoma 17. Según el polimorfismo, se clasifican tres genotipos: homocigotas de inserción (II), homocigotas de delección (DD) y heterocigotas (ID). Se observó que los niveles séricos de ECA en individuos DD son 2 veces más altos en comparación con los que se registran en sujetos II, mientras que en personas ID, la concentración enzimática es intermedia. Si bien los estudios dieron resultados variables, es posible que el polimorfismo de ECA se asocie con enfermedad cardiovascular, hipertensión y complicaciones microvasculares diabéticas. En esta oportunidad, los expertos analizan el polimorfismo genético de ECA, la actividad enzimática y sus asociaciones con complicaciones diabéticas en enfermos de Turquía con diabetes tipo 2.

Materiales y métodos

Se incluyeron 143 individuos de Turquía no relacionados, con una edad promedio de 57.6 años y con enfermedad de aproximadamente 10 años de evolución. Se excluyeron pacientes en plan de hemodiálisis y aquellos tratados con inhibidores de la ECA (IECA) o con antagonistas de los receptores de angiotensina. El diagnóstico de diabetes se basó en criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se seleccionó en forma aleatoria una muestra de 133 sujetos control sin diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, retinopatía ni nefropatía, similares en edad.

Se realizó estudio de orina de 24 horas para establecer la proteinuria (nivel de excreción de albúmina en orina) y la depuración de creatinina. La normoalbuminuria y la microalbuminuria se establecieron en presencia de niveles de albúmina en orina de menos de 30 mg y de 30 a 300 mg por día, respectivamente. La presencia de retinopatía se valoró mediante estudio de fondo de ojo y angiografía con fluoresceína. Se efectuó examen neurológico, se calculó el índice de masa corporal y se valoró la presión arterial. Se realizó estudio en sangre para conocer el perfil de lípidos y la concentración de hemoglobina glucosilada. El genotipo de ECA se determinó mediante reacción en cadena de polimerasa con

cebadores específicos. La actividad de la enzima se conoció mediante espectrofotometría.

Resultados

No se registraron diferencias significativas en la distribución del genotipo I/D de ECA y en la frecuencia alélica entre pacientes y controles. Sin embargo, en estos últimos, la actividad enzimática fue mayor en sujetos con genotipo DD en comparación con aquellos II. Asimismo, entre diabéticos fue más alta entre sujetos con genotipo DD respecto de individuos ID e II. En pacientes con hipertensión, la actividad de ECA en sujetos con diabetes con genotipos DD fue mayor a la observada en pacientes con genotipo ID o II.

No se detectaron diferencias en la distribución de genotipos de ECA I/D o en la frecuencia alélica en pacientes con o sin nefropatía, retinopatía o hipertensión. Se constató que el genotipo ID fue significativamente más frecuente en pacientes con neuropatía, mientras que el genotipo II fue menos común. No se observaron diferencias importantes en las frecuencias alélicas entre los sujetos con y sin neuropatía. En pacientes con genotipo DD, la duración de la diabetes se correlacionó en forma positiva con la excreción de albúmina en orina y con el grado de retinopatía, mientras que se asoció de manera inversa con la depuración de creatinina.

Discusión

Debido a que la diabetes es una enfermedad con complicaciones crónicas se prestó gran atención a posibles formas de identificar individuos genéticamente susceptibles. La relación potencial entre las complicaciones microvasculares de la enfermedad (hipertensión y enfermedad coronaria) y el polimorfismo de ECA I/D fue uno de los elementos analizados en este contexto. Si bien muchas investigaciones no observaron asociación alguna, trabajos más definitorios encontraron cierta correlación. La distribución del genotipo de ECA I/D difiere entre poblaciones. En un trabajo de Taiwán se observó que el alelo I era más frecuente en diabetes tipo 2 con hipertensión y enfermedad coronaria, mientras que en otro estudio se constató que el alelo I era más común en pacientes diabéticos de Japón.

En el ensayo presente, aunque la relación no fue estadísticamente significativa, se observó que el alelo D fue más frecuente en pacientes con diabetes (D, 55.2%, en comparación con el alelo I, 44.8%). Asimismo se observó que los índices de los alelos D e I fueron semejantes en el grupo control (D: 50.4%; I: 49.6%). El genotipo más frecuente fue el ID en ambos grupos, seguido por los genotipos DD e II.

La elevada frecuencia del alelo D en Turquía se ha relacionado con la alta prevalencia de sarcoidosis, hipertensión, diabetes, neuropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad coronaria. En ese país, la prevalencia de diabetes es del 5% a 9.9%, mientras que en China es de 0 a 4%. En este sentido, la influencia de la mayor prevalencia del alelo D en la población diabética turca contribuiría con la mayor frecuencia de esta enfermedad respecto de la población de China. Los individuos homocigotas para el alelo D indican niveles plasmáticos de ECA casi 2 veces más elevados respecto de los sujetos homocigotas para el alelo I.

En el presente estudio, la actividad de ECA fue superior en el grupo DD e inferior en pacientes II, aunque semejante en los genotipos ID e II en todos los pacientes diabéticos y, en particular, en aquellos con hipertensión. Si bien las diferencias en la actividad enzimática entre sujetos diabéticos con y sin hipertensión con el genotipo DD fueron mínimas, la mayor actividad se encontró en el grupo hipertenso. En un trabajo anterior se mostró que en respuesta a la infusión de angiotensina I, los sujetos con el genotipo DD presentaban

mayor elevación de la presión arterial que los pacientes con genotipo II. En opinión de los autores, la actividad plasmática de ECA sería un factor mayor contribuyente en la aparición de hipertensión en los pacientes con genotipo DD. Los resultados de esta investigación sugieren la influencia del genotipo de ECA I/D en la actividad enzimática, en sujetos con diabetes de origen chino, japonés y de raza blanca.

Los autores señalan que la ECA es un componente del sistema renina-angiotensina que interviene en la transformación del precursor inactivo, angiotensina I, en angiotensina II. Esta última induce vasoconstricción, retención de sodio, cambios hemodinámicos e inactivación del péptido vasodilatador bradiquinina, modificaciones que se asocian con hipertensión intraglomerular y, eventualmente, glomeruloesclerosis.

Algunos trabajos encontraron que el genotipo DD prevaecía más en sujetos diabéticos con neuropatía y que el polimorfismo I/D se asociaba con microalbuminuria. No obstante, en el trabajo presente no se detectaron diferencias en el genotipo ni en la frecuencia alélica entre pacientes diabéticos con o sin microalbuminuria. Aun así, se observó un efecto beneficioso de la terapia con IECA en el control de la hipertensión sistémica e intraglomerular al inhibir las acciones de la angiotensina II sobre la vasculatura general y las arteriolas eferentes, observación que avala el hecho de que la ECA es importante en la progresión de la neuropatía diabética.

En esta investigación no se constató diferencia en la distribución de genotipos y en la frecuencia alélica entre pacientes con diabetes con o sin retinopatía; en este aspecto, la prevalencia de ID fue alta, la del genotipo DD, intermedia, y la de II, baja. Los autores sugieren que el genotipo ID sería un factor genético de riesgo, mientras que el II representaría un factor de protección contra la aparición de neuropatía diabética.

En conclusión, la distribución del genotipo de ECA I/D fue similar en esta cohorte de sujetos turcos con diabetes tipo 2 y controles. El genotipo DD en pacientes diabéticos con hipertensión se asoció con mayor actividad de ECA. También se constató una interacción entre el genotipo DD y la neuropatía diabética, pero en relación con la duración de la enfermedad. El deterioro de la retinopatía también se asoció con este parámetro en sujetos con genotipo DD e ID. En resumen, el genotipo DD representaría un factor de riesgo de nefropatía y de retinopatía; el genotipo II sería protector, mientras que el genotipo ID representaría un factor de riesgo de neuropatía diabética.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/05d13008.htm

4 - El Beneficio de los Fármacos para Reducir el Colesterol luego de la Revascularización Coronaria

Brophy JM, Brassard P y Bourgault C

Department of Medicine, McGill University Health Center, McGill University, Montreal, Canadá

[The Benefit of Cholesterol-Lowering Medications after Coronary Revascularization: A Population Study]

American Heart Journal 150(2):282-287, Ago 2005

El tratamiento farmacológico para reducir el colesterol mejoró la evolución clínica de un grupo no seleccionado de ancianos a los que se les realizó revascularización coronaria.

El tratamiento reductor del colesterol plasmático en ancianos adquiere importancia creciente debido al envejecimiento de la población y a la alta incidencia de procedimientos de revascularización en este grupo de pacientes. Si bien los sujetos con revascularización miocárdica, principalmente los ancianos, permanecen con alto riesgo de repetir eventos coronarios, ningún estudio examinó el beneficio potencial de los fármacos reductores del colesterol en este grupo.

En esta investigación, los autores intentaron determinar si, en los estudios aleatorizados, los beneficios observados mediante la reducción del colesterol se mantenían en un grupo no seleccionado de pacientes ancianos recientemente revascularizados.

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 65 años a los que se les efectuó un procedimiento de revascularización miocárdica; se excluyeron las personas menores de 65 años, las que no vivían en la ciudad de Quebec y las que fallecieron durante la internación.

El criterio principal de valoración luego del procedimiento fue la mortalidad total o el infarto agudo de miocardio o la necesidad de un nuevo procedimiento de revascularización, evaluado en función del tratamiento hipolipemiante, que incluyó estatinas, fibratos y resinas.

Resultados

Ingresaron al estudio 11 958 pacientes que reunían los criterios de inclusión. El promedio de edad fue de 71 años y el 64.6% eran hombres. Se observó una elevada prevalencia de diabetes, hipertensión arterial e infarto de miocardio previo. El procedimiento inicial de revascularización fue angioplastia en 5 385 pacientes y cirugía coronaria en 6 573. El 31.3% de los pacientes estaba tratado con hipolipemiantes durante los 3 meses previos al procedimiento.

Durante un promedio de seguimiento de 3 años, se produjeron 1 288 muertes y 810 nuevos infartos. En 1 528 pacientes fue necesario repetir la revascularización, de los cuales en 1 349 se efectuó angioplastia y en 179, cirugía.

La edad de los pacientes aumentó el riesgo de mortalidad. Otros determinantes de riesgo incluyeron el sexo masculino, la diabetes, la insuficiencia cardíaca congestiva o el infarto previo. La utilización de estatinas, betabloqueantes y aspirina previa al procedimiento de revascularización se asoció con disminución de la mortalidad. Por el contrario, los antiarrítmicos, los bloqueantes de los canales del calcio y la angioplastia como procedimiento inicial se asociaron con un incremento en la mortalidad.

Los pacientes muy ancianos, los hombres y los que presentaban diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva o infarto previo tuvieron mayor riesgo de padecer un infarto de miocardio. Los pacientes a quienes se les realizó angioplastia también mostraron mayor riesgo de sufrir un infarto, en comparación con los pacientes a quienes se les efectuó cirugía.

El tratamiento previo con estatinas fue predictivo de menor riesgo de infarto. Los pacientes más ancianos y los que presentaban insuficiencia cardíaca congestiva tuvieron un

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

riesgo menor para repetir el procedimiento de revascularización. La angioplastia como procedimiento inicial fue predictiva de la necesidad de la repetición del procedimiento de revascularización.

El tratamiento hipolipemiente luego de la revascularización estuvo asociado en forma independiente con disminución del riesgo de muerte y de infarto, pero no se observó una asociación con la necesidad de la repetición del procedimiento de revascularización.

Discusión

Se observó una asociación entre el tratamiento para reducir el colesterol y la mejoría de la evolución a largo plazo en este segmento de la población, es decir, ancianos con revascularización coronaria. En opinión de los autores, se demostró una reducción de todas las causas de mortalidad y moderados indicios para la reducción de la incidencia de infarto en los pacientes tratados con esos fármacos.

La magnitud del beneficio es similar a la observada en los estudios de prevención secundaria en ancianos. Debido al gran número de pacientes con procedimientos de revascularización, los beneficios absolutos del tratamiento hipolipemiente en esta población pueden ser fundamentales. Conforme se incrementó la edad y si había antecedentes de infarto previo, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes se observó peor evolución. El tratamiento previo con aspirina y betabloqueantes mejoró el pronóstico y la utilización de antiarrítmicos lo agravó.

Los investigadores opinan que siempre existe algún grado de incertidumbre en cuanto a si los beneficios observados en condiciones experimentales se pueden extrapolar al mundo real, y aseguran que sus resultados responden esos interrogantes al demostrar una mejor evolución aun en pacientes ancianos con procedimientos de revascularización.

La falta de beneficios en reducir la necesidad de una nueva revascularización puede deberse a que este estudio incluyó tanto la cirugía como la angioplastia como procedimientos de revascularización. De hecho, la mayoría de las revascularizaciones fueron repeticiones de la angioplastia, y el tratamiento para reducir el colesterol no demostró reducir la frecuencia de reestenosis.

En cuanto a las limitaciones del trabajo, en primer lugar no se dispuso de determinación bioquímica de las lipoproteínas; sin embargo, los autores aseguran que la gran mayoría de los pacientes revascularizados presentan dislipidemias clínicamente significativas, que requieren tratamiento farmacológico de acuerdo con las guías actuales. Además, debido a los efectos pleiotrópicos de las estatinas (mejoría de la función endotelial, disminución de la inflamación y mejoría en la estabilidad de la placa), todos los pacientes revascularizados deberían ser tratados independientemente de su nivel de colesterol. En segundo lugar, se dispuso sólo de información acerca del tratamiento prescrito pero no de la adhesión. En tercer lugar, y como en todo estudio observacional, algunas variables de confusión entre los grupos pudieron modificar la estimación de los beneficios atribuidos al tratamiento reductor del colesterol.

Conclusiones

Según los expertos, este estudio demostró que el tratamiento reductor del colesterol plasmático en un grupo no seleccionado de pacientes ancianos revascularizados estuvo asociado con mejoría de la evolución clínica. Aunque el modelo de este estudio observacional no permite asignar causalidad a esas asociaciones, es probable que reflejen la traslación de los beneficios de prevención secundaria con el descenso del colesterol de los estudios clínicos a la práctica cotidiana.

Desde una perspectiva de la salud pública, esto sugiere que los fármacos reductores del colesterol se deberían considerar entre las opciones terapéuticas para la prevención secundaria de los ancianos con un procedimiento reciente de revascularización.

5 - Utilidad de la Espironolactona en un Centro Especializado en Insuficiencia Cardíaca

Sligl W, McAlister FA, Ezekowitz J y Armstrong PW

Divisions of General Internal Medicine and Cardiology, University of Alberta, Edmonton, Canadá

[Usefulness of Spironolactone in a Specialized Heart Failure Clinic]

American Journal of Cardiology 94(4):443-447, Ago 2004

Los beneficios de la espironolactona observados en un estudio clínico pudieron reproducirse en un grupo de pacientes tratados con dosis similares y seguidos estrechamente en un centro especializado.

Si bien se publicaron muchas series de casos desde que el *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) informó importantes beneficios en la supervivencia de pacientes con síntomas de clases III o IV en la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) y fracción de eyección ventricular del 35% o menos, aquellas se habían centrado sobre los efectos colaterales de la espironolactona y llevaron preocupación acerca de los altos índices de prescripciones «inadecuadas» de espironolactona. Sin embargo, ninguna de esas series examinó si la espironolactona se asoció con disminución del riesgo de mortalidad en pacientes que no participaban de un estudio clínico y que toleraban el fármaco. Para examinar la efectividad y el perfil de seguridad de la espironolactona en la práctica clínica, los autores analizaron una cohorte de pacientes en quienes todos los datos habían sido recolectados durante más de 10 años.

Material y métodos

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio se recolectaron prospectivamente entre el 1 de septiembre de 1999 y el 1 de julio de 2001 en las visitas clínicas iniciales y de seguimiento en 1 151 pacientes adultos examinados en la Clínica de la Universidad de Alberta; ésta es un centro multidisciplinario que evalúa pacientes derivados para el diagnóstico y el manejo de individuos con insuficiencia cardíaca.

Las determinaciones objetivas de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se obtuvieron por medio de ecocardiografía, gammagrafía o ventriculografía contrastada, en 998 (96%) de los individuos dentro de los 3 meses posteriores a su presentación en la clínica. Los pacientes con disfunción sistólica se definieron como aquellos que presentaban FEVI < 50% y se emplearon como criterios de inclusión los mismos utilizados en el estudio RALES, es decir, FEVI < 35%, nivel de creatinina < 221 µmol/l y síntomas de clase III o de clase IV en la clasificación de la NYHA.

Todas las variables estudiadas se recolectaron prospectivamente y se ingresaron en una base de datos y la significación estadística se aceptó con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Entre los 1 037 pacientes con insuficiencia cardíaca confirmada, con edad promedio de 69 años, 65% de hombres, 75% con disfunción sistólica y FEVI media de 33%, a 136 individuos (13%) se les prescribió espironolactona. La mayoría de esas prescripciones ($n = 109$, 80%) se iniciaron luego de conocerse los resultados provenientes del estudio RALES, en julio de 1999. Entre los pacientes examinados por primera vez luego de julio de 1999, al 45% se les indicó espironolactona. Los individuos del presente ensayo diferían de los pacientes en el estudio RALES o de los del *Eplerone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS) en varios aspectos clave: era más probable que tuvieran función sistólica conservada, síntomas de insuficiencia más leves, mayores niveles basales de creatinina y se usaron más betabloqueantes, si bien el nivel de empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) fue similar.



La dosis media diaria de espirolactona prescrita para los pacientes en el presente estudio, 24 mg, fue similar a la dosis del RALES. Entre los 114 pacientes tratados en la clínica con espirolactona, 29 (25%) interrumpieron la terapia debido a incrementos en los valores de potasio o de creatinina, deshidratación o hiponatremia, ginecomastia, disminución de los síntomas o razones no especificadas.

Durante el seguimiento fallecieron 383 pacientes y los índices de supervivencia no ajustados fueron mayores para los pacientes que recibieron espirolactona, independientemente de que reunieran los criterios para la inclusión en el estudio RALES. Cuando se empleó el modelo proporcional de Cox y se ajustó según edad, clase de la NYHA, sexo, etiología, disfunción sistólica, presencia de arritmias ventriculares, año de observación en la clínica, nivel de creatinina sérico y empleo concomitante de IECA, betabloqueantes y digoxina, el uso de espirolactona se asoció con disminución del riesgo de mortalidad (riesgo relativo 0.13).

En los análisis de sensibilidad restringidos a los 161 pacientes observados por primera vez luego de conocerse los resultados del ensayo RALES (45% de aquellos a quienes se les prescribió espirolactona) y luego del ajuste para las variables anteriormente mencionadas, el empleo de espirolactona continuó asociado con disminución del riesgo de mortalidad ($p = 0.005$).

Discusión

Los autores encontraron que el empleo de espirolactona en una clínica especializada en insuficiencia cardíaca fue importante luego de la publicación de un único estudio clínico con resultados positivos y bien informados; a 45% de todos los nuevos pacientes examinados en la clínica luego de la presentación del RALES se les prescribió esa terapia.

El empleo de la medicación no se restringió a aquellos pacientes que reunían los criterios de inclusión para el RALES o el EPHEBUS y el seguimiento de laboratorio se realizó menos frecuentemente que en esos estudios, señalan los autores.

Los resultados encontrados reflejan los hallazgos de ensayos recientes, en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con espirolactona en los EE.UU. y en Bélgica. Los factores de riesgo para la hiperpotasemia con la espirolactona incluyen edad avanzada, diabetes mellitus, función renal anormal en condiciones basales, aparición de trastornos como vómitos o diarreas que predisponen a la deshidratación, controles poco frecuentes de los electrolitos séricos, tratamiento con dosis de espirolactona de 50 mg/día o mayores y el empleo concomitante de drogas antiinflamatorias no esteroideas, betabloqueantes o suplementos de potasio.

Algunos investigadores informaron acerca de la aparentemente amplia utilización de los resultados del RALES en pacientes con insuficiencia cardíaca menos grave o con comorbilidades como insuficiencia renal moderada, que podían haber resultado no elegibles para el RALES o el EPHEBUS. Si bien se observaron las mismas prácticas en la clínica estudiada, esas prescripciones no podrían considerarse «inadecuadas» por tres razones. En primer lugar, la diferenciación en la tolerancia al ejercicio entre las clases II y III de la clasificación de la NYHA es subjetiva y la coincidencia entre los médicos es escasa. En segundo lugar, si bien los investigadores del EPHEBUS no informaron sus resultados de acuerdo con la clase de la NYHA, incluyeron claramente un espectro mayor de pacientes con respecto al RALES, debido a que el 10% de esos individuos eran asintomáticos. En tercer lugar, y más importante, los autores afirman que las medicaciones probadamente eficaces no deberían restringirse a un subgrupo de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión de un estudio específico.

Los datos encontrados en el presente ensayo apoyan la hipótesis de que si la enfermedad fisiológica subyacente es similar en los dos grupos, cualquier diferencia en la respuesta a la terapia entre los participantes del estudio y los no participantes, es cuantitativa (diferencias de grado) más que cualitativa (falta de respuesta o respuesta adversa a la

terapia). Los investigadores sanitarios que evalúan la evolución informaron que aun aquellos pacientes con «contraindicaciones relativas» definidas en los ensayos clínicos reciben sustanciales beneficios en la supervivencia provenientes de terapias eficaces como los betabloqueantes o los IECA.

Si bien el presente ensayo consistió en una cohorte consecutiva de pacientes con insuficiencia cardíaca diagnosticada, ésta fue seguida prospectivamente y de acuerdo con definiciones estandarizadas y no se trató de una muestra aleatorizada de pacientes pertenecientes a la comunidad con insuficiencia cardíaca. Si bien los pacientes en las clínicas de atención especializada tienden a estar más enfermos y más complicados que los observados en las clínicas de atención primaria, aquéllos son generalmente controlados más estrictamente. Esto destaca la necesidad de un estudio de series consecutivas en pacientes con insuficiencia cardíaca no seleccionados, seguidos por médicos de atención primaria, para definir mejor los riesgos y los beneficios en esos establecimientos.

De todas maneras, concluyen los autores, el presente ensayo proporciona información clave acerca de la tolerancia y de la frecuencia de efectos adversos causados por la espirolactona, entre los pacientes con insuficiencia cardíaca que son tratados en clínicas especializadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat041/05201002.htm

6 - El Tratamiento con Estatinas Podría Asociarse con Menor Mortalidad en los Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Diastólica

Fukuta H, Sane DC, Brucks S y Little WC

Cardiology Section, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, EE.UU.

[Statin Therapy May Be Associated with Lower Mortality in Patients with Diastolic Heart Failure: A Preliminary Report]

Circulation 112(3):357-363, Jul 2005

Hasta la fecha ningún tratamiento demostró aumento de la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, pero existen razones que sugieren beneficio de las estatinas.

Alrededor de 40% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) presentan fracción de eyección normal, se considera que presentan IC diastólica y su morbimortalidad es elevada. No obstante, para el tratamiento de estos pacientes sólo existen alternativas limitadas, que no mejoran su supervivencia. Los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) incrementan la supervivencia en los pacientes con IC y disminución de la fracción de eyección y también beneficiarían a los sujetos con IC diastólica. Para estos pacientes también se propusieron los bloqueantes de los canales de calcio.

Algunos estudios recientes señalan que el tratamiento con los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A (estatinas) de los pacientes con IC y la disminución de la fracción de eyección se asocia con menor mortalidad en el largo plazo. No obstante, resta por dilucidar si estos resultados pueden aplicarse a los pacientes con IC diastólica.

Los autores analizaron la asociación del tratamiento con estatinas e IECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina, betabloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio, en un grupo correctamente caracterizado de pacientes con IC diastólica.

Métodos

Entre noviembre de 2001 y agosto de 2002, los autores estudiaron a los pacientes evaluados por IC en el *Baptist Medical Center* de la *Wake Forest University*. En total, fueron 137 pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor de 0.50. Los criterios de exclusión abarcaron presencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 0.50, valvulopatía con repercusión hemodinámica, reemplazo valvular, isquemia miocárdica activa, infarto de miocardio, cáncer e insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis.

Sobre la base de la evaluación cardiológica se clasificó a los pacientes de acuerdo con su tratamiento farmacológico inicial. Todas las decisiones terapéuticas fueron tomadas por el médico tratante. Asimismo, se realizó un ecocardiograma mediante el cual se estableció el volumen del ventrículo izquierdo para el cálculo de la fracción de eyección. Al considerar el diámetro anular de la válvula mitral se calculó la velocidad anular sistólica máxima y la velocidad anular diastólica inicial máxima (EM pico). De acuerdo con la velocidad máxima de flujo mitral de la diástole inicial (E pico) o tardía, y con el tiempo de desaceleración de la onda E, la función diastólica se clasificó como normal o alterada, moderada o grave.

En febrero de 2005 se verificó la evolución de acuerdo con los registros clínicos, los índices de mortalidad y el contacto telefónico directo para determinar la calidad de vida de los pacientes y sus internaciones por causa cardiovascular. Mediante diversas pruebas estadísticas se establecieron las diferencias cualitativas y cuantitativas iniciales entre los grupos.

Se compararon las diferencias en el perfil lipídico antes y después del tratamiento con estatinas. Además, se calcularon las curvas de supervivencia de los pacientes agrupados de acuerdo con la medicación recibida, se estableció el riesgo relativo de muerte y la asociación independiente entre el tratamiento y la mortalidad.

Resultados

En su mayoría, los pacientes que recibieron estatinas fueron hombres, presentaron hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, mayores niveles de creatinina y menores valores del péptido natriurético tipo B (PNB).

Las estatinas se indicaron en los pacientes que mostraron las siguientes características: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) mayor de 100 mg/dl y enfermedad coronaria; LDLc mayor de 130 mg/dl y factores de riesgo múltiples; LDLc mayor de 160 mg/dl sin factores de riesgo o hasta uno, y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) menor de 40 mg/dl con niveles de triglicéridos mayores de 150 mg/dl. En cuanto al tratamiento con estatinas, 68% recibió atorvastatina; 21%, simvastatina; 10%, pravastatina; y 1%, fluvastatina.

Los autores destacan que el tratamiento con estatinas disminuyó los niveles de colesterol total y LDLc en forma significativa. Después del tratamiento, estos valores en los pacientes que recibieron estatinas fueron similares a los de quienes no las recibieron; entre estos últimos, sólo 6 pacientes de 47 presentaron niveles iniciales de LDLc mayores de 130 mg/dl.

En total, se constató la evolución de 132 pacientes. En un periodo de seguimiento de 21 meses, se verificaron 20 fallecimientos y 43 internaciones por causa cardiovascular. El tratamiento con IECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina, con betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio no presentó efectos discernibles sobre la supervivencia. Por el contrario, los pacientes tratados con estatinas mostraron índices de supervivencia significativamente mayores de los de quienes no las recibieron.

Las variables de predicción de muerte por todas las causas abarcaron la edad, la clase funcional de IC de la *New York Heart Association* mayor de II, los niveles de hemoglobina sérica, de PNB, el patrón de flujo mitral seudonormal o restrictivo, el E pico y el cociente entre E pico y EM pico. Después del ajuste por variables múltiples, la asociación entre

el tratamiento con estatinas y la disminución de la mortalidad continuó siendo significativa. Estos ajustes no modificaron la falta de efecto de los otros fármacos en evaluación.

El análisis de propensión mostró 42 pares de pacientes equiparables por sus características clínicas y por el tratamiento farmacológico implementado (los que recibieron o no estatinas). En estos pacientes se constató que el tratamiento con estatinas aumentó la supervivencia en forma significativa; asimismo, tendió a mejorar la supervivencia sin internación por causa cardiovascular.

Discusión

La IC con fracción de eyección normal (IC diastólica) es una entidad frecuente, asociada con un índice de mortalidad considerable. No obstante, ningún tratamiento demostró incrementar la supervivencia. Los autores evaluaron los efectos del tratamiento con estatinas e IECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina, betabloqueantes o bloqueantes de los canales de calcio en 137 pacientes con IC diastólica. Ningún tratamiento, excepto el de las estatinas, produjo efectos significativos sobre la supervivencia. Estos resultados fueron independientes de los factores de riesgo y de las características clínicas iniciales.

En un grupo de pacientes equiparables, el tratamiento con estatinas se asoció con mayor supervivencia y con tendencia hacia el incremento de la supervivencia sin internación por causa cardiovascular. Por lo tanto, los resultados sugieren que en los pacientes con IC diastólica, el tratamiento con estatinas se asociaría con descenso de la mortalidad.

Tres estudios observacionales comunicaron que el tratamiento con estatinas se asocia con descenso significativo en la mortalidad de los pacientes con IC y disminución de la fracción de eyección; el presente estudio demuestra que esos resultados serían extensivos a los pacientes con IC diastólica.

El tratamiento con estatinas produjo una reducción clara de la mortalidad. No obstante, la disminución de las internaciones por causa cardiovascular no fue tan ostensible, aunque se comprobó una tendencia positiva considerable. Esto podría deberse a ciertas limitaciones del estudio o al hecho de que los pacientes en tratamiento con estatinas fueron más propensos a sufrir trastornos como enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión, que con frecuencia requieren internación.

En general, los pacientes con IC diastólica son ancianos y presentan enfermedad coronaria. En este estudio, el aumento en la supervivencia sería resultado de los efectos favorables de las estatinas sobre esta entidad. Asimismo, las estatinas serían beneficiosas en presencia de trastornos como la diabetes y la insuficiencia renal, prevalentes entre los pacientes del estudio.

Al finalizar el tratamiento con estatinas, tanto los pacientes que las recibieron como aquellos a quienes no se les indicaron, mostraron niveles casi idénticos de colesterol total y LDLc. Por lo tanto, es probable que los efectos de las estatinas sobre la IC diastólica se relacionen con un mecanismo diferente de la reducción de los niveles de LDLc.

Las estatinas presentan numerosos beneficios potenciales, además de la disminución de la lipemia, que actuarían en forma más directa sobre la IC diastólica. Por ejemplo, tendrían efectos favorables sobre la hipertrofia y la fibrosis del ventrículo izquierdo, potenciales contribuyentes a la IC diastólica. Asimismo, en tanto las estatinas presentan una acción antihipertensiva leve, contribuirían a reducir la masa del ventrículo izquierdo y mejorar la función diastólica. Es posible que incrementen la distensibilidad arterial, por sus efectos beneficiosos sobre la función endotelial y sobre la aterosclerosis aórtica. Además, disminuirían la poscarga del ventrículo izquierdo, con aumento del flujo coronario y mejor función diastólica. Asimismo, las estatinas tendrían efectos beneficiosos sobre el remodelado del ventrículo izquierdo. Por último, también contribuirían sus acciones antiinflamatorias y antioxidantes.

Limitaciones del estudio

La limitación más importante de este estudio señala que las estatinas no se indicaron en forma aleatorizada. A pesar de los

ajustes de las diferencias iniciales entre los pacientes, los beneficios del tratamiento con estatinas reflejarían otros factores individuales relacionados con la supervivencia. Otra limitación que señalan los autores es el número de los pacientes: sólo 137. Por último, no en todos los casos se contó con el perfil lipídico inicial y durante el seguimiento de los participantes.

Repercusiones clínicas

Este estudio sugiere que las estatinas serían una nueva opción terapéutica para incrementar la supervivencia en los pacientes con IC diastólica. En la actualidad, esta alternativa terapéutica se analiza en múltiples estudios aleatorizados. No obstante, esos ensayos se diseñaron para evaluar los efectos de las estatinas sobre los pacientes con IC y reducción de la fracción de eyección. Por su parte, los autores enfatizan la necesidad de realizar estudios aleatorizados para evaluar los efectos de las estatinas sobre la IC diastólica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/05n03009.htm

7 - La Apnea del Sueño es una Manifestación del Síndrome Metabólico

Vgontzas AN, Bixler EO y Chrousos GP

Department of Psychiatry HO73, Penn State College of Medicine, Hershey; Pediatric and Reproductive Endocrinology Branch, National Institutes of Health, Bethesda; EE.UU.

[*Sleep Apnea Is a Manifestation of the Metabolic Syndrome*]

Sleep Medicine Reviews 9(3):211-224, Jun 2005

El síndrome metabólico se asociaría con la apnea del sueño mediante una relación bidireccional que finalmente deriva en enfermedad cardiovascular.

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es una enfermedad prevalente en hombres obesos de mediana edad, aunque también se reconoce su presencia en mujeres y en individuos delgados. A pesar de que se asocia con considerable morbilidad y mortalidad, los tratamientos disponibles presentan eficacia limitada o poca adhesión.

La mayoría de los adultos con AOS no muestran alteraciones estructurales en la vía aérea superior y muchos pacientes con vías aéreas estrechas no manifiestan AOS. Además, el aumento de la circunferencia de cintura se asocia con la gravedad de los trastornos de la respiración durante el sueño en mayor medida que el tamaño del cuello. Esto, sumado a algunos datos recientes, sugiere que la AOS sería una manifestación del síndrome metabólico (SM).

Síndrome metabólico

Existe una fuerte asociación entre AOS y obesidad, sexo masculino (obesidad central), posmenopausia, hipertensión y diabetes (DBT). En ambos trastornos –SM y AOS– existiría un círculo vicioso de aumento de peso, ronquidos, interrupción de la respiración, somnolencia diurna, mayor aumento de peso, agravamiento de los trastornos de la respiración y somnolencia diurna más grave, que indica enfermedad sistémica más que alteración local. Los defectos anatómicos no son fundamentales en la apnea del sueño del adulto. Aunque la obesidad puede afectar la anatomía de la vía aérea superior, su papel en la génesis de la AOS deriva principalmente de su actividad metabólica: la grasa visceral –metabólicamente activa– predomina tanto en la apnea del sueño como en el SM.

La somnolencia diurna excesiva (SDE) y la fatiga constituyen el motivo de consulta más frecuente de la mayoría de los pacientes derivados a los centros de trastornos de sueño.

Las citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), la interleuquina 1 beta y la interleuquina 6 (IL-6) intervienen en la regulación fisiológica del sueño. Su incremento en seres humanos se asocia con somnolencia y fatiga. Las concentraciones plasmáticas de TNF-alfa y de IL-6 se correlacionan en forma positiva con la presencia de SDE.

Los autores realizaron un estudio en 14 hombres obesos con AOS sintomática y en 11 controles obesos sin apnea. La glucemia en ayunas y la insulinemia media resultaron superiores en los pacientes con apnea. Dos estudios posteriores informaron una asociación entre AOS e insulinorresistencia (IR), independientemente de la obesidad. Estos estudios señalan una relación autónoma entre SDE e IR.

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos que regula el peso corporal a través del control del apetito y del gasto de energía. Los niveles de leptina se correlacionan con el índice de masa corporal (IMC) y con los niveles de insulina, y el sistema del estrés y las citoquinas modulan su secreción. Varios estudios demostraron que la AOS se asocia con aumento de leptina en sangre, que estaría relacionado con el incremento de la grasa visceral y de las citoquinas.

La acumulación de grasa visceral constituye un factor de riesgo para la AOS en personas obesas. El índice apnea/hipopnea (A/H) se correlaciona con la grasa intraabdominal pero no con la grasa subcutánea del cuello o la grasa parafaríngea.

La obesidad visceral y la IR, determinadas por factores genéticos y ambientales, pueden conducir a AOS, la que, a su vez, puede agravar el SM al elevar los niveles nocturnos de cortisol e insulina, que promueven adiposidad visceral, alteraciones metabólicas y complicaciones cardiovasculares.

Los estudios sobre los efectos de la presión positiva continua en la vía aérea para la AOS no mostraron mejoría de la IR, aunque disminuyó la actividad simpática y la hipercortisolemia, quizá mediante la disminución del estrés producido por la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño.

El síndrome de ovario poliquístico se asocia con AOS y SDE en forma independiente de la obesidad. La obesidad visceral e IR, que suelen relacionarse con este síndrome, constituyen los mecanismos patogénicos que conducen a AOS.

La privación del sueño se correlaciona con reducción de la sensibilidad periférica a la insulina. Varios estudios mostraron mayor prevalencia de AOS y de los trastornos de la respiración durante el sueño en pacientes con DBT tipo 2 (DBT2). Roncar en forma regular por un período de 10 años incrementa el riesgo de DBT2 entre 2 y 7 veces. Por ello, los estudios sugieren que la DBT se asocia con AOS. Por su parte, la DBT insulinodependiente conduciría a depresión global de los mecanismos de control ventilatorio.

La elevación de las citoquinas inflamatorias, la obesidad central y la IR serían factores de riesgo para la mayor prevalencia de AOS y enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, y la terapia de reemplazo hormonal cumpliría un papel protector.

Apnea del sueño sintomática

La prevalencia de apnea sintomática es mucho menor que la de apnea no sintomática. Además de la apnea, otros factores determinarían el impacto clínico de este trastorno. Existen dos tipos de apnea: el primero –apnea sintomática– indica una distribución por grupo de edad con pico en los 55 años para los hombres y 65 años para las mujeres. El segundo –apnea no sintomática–, en general se presenta en los ancianos y no tendría consecuencias clínicas del primer tipo.

La apnea es más grave luego de realizar los ajustes para el índice A/H en jóvenes. En este grupo de edad, el grado de hipoxia –luego de realizar ajustes para el número de apneas y para el IMC– es más grave, y la asociación entre el índice A/H e hipertensión es mayor. La somnolencia diurna se observa con mayor frecuencia en las personas de menor edad con apnea. En resumen, se vio mayor asociación entre hipertensión, enfermedad vascular y mortalidad en sujetos con AOS más jóvenes que en los de mayor edad.

La prevalencia del SM aumenta con la edad –con pico entre los 50 y 70 años, con declinación posterior– y en mujeres posmenopáusicas. La similitud en la distribución por edad en la AOS sintomática y el SM apoya la relación entre IR y adiposidad visceral con la apnea sintomática.

Trastornos metabólicos asociados con somnolencia diurna

La somnolencia diurna es un síntoma importante aunque no patognomónico de la AOS, dado que varios trastornos producirían este síntoma, entre ellos, la obesidad y la DBT. La somnolencia diurna suele observarse en pacientes obesos y estaría relacionada con un trastorno metabólico/circadiano de la enfermedad.

En una muestra al azar de 1 741 hombres y mujeres se evaluó el efecto del IMC sobre la asociación entre somnolencia diurna excesiva y los trastornos de la respiración durante el sueño. La SDE se asoció fuertemente con el IMC. Respecto de la contribución relativa para SDE, el factor de riesgo principal fue el IMC, seguido por la edad y luego por los trastornos de la respiración durante el sueño.

En varios estudios se informaron hallazgos similares respecto de la contribución independiente de la obesidad en la somnolencia asociada con la AOS en pacientes con AOS y sin ella. La obesidad sería un factor de riesgo independiente para SDE, tanto en la población general como en aquellos con diagnóstico de AOS. Por su parte, la fatiga es una queja frecuente de los pacientes con DBT. La DBT y la IR contribuyen con la SDE en forma independiente de la obesidad, la AOS y la edad, por lo que debe considerarse la DBT en el diagnóstico diferencial de SDE. Con frecuencia, las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos e IR manifiestan SDE, independiente de la AOS o de la obesidad.

En resumen, la obesidad y la DBT estarían asociadas en forma causal con la SDE, un síntoma cardinal de la AOS. En un estudio en 8 pacientes obesos con apnea se aplicó etanercept (que neutraliza el TNF-alfa) o placebo. La neutralización de TNF-alfa se asoció con reducción significativa de la SDE en pacientes obesos con AOS. Este efecto sugiere que las citoquinas inflamatorias contribuyen a la patogenia de la AOS/SDE. En otro estudio se demostró que más de 7 horas de ejercicio a la semana, en comparación con ausencia de ejercicio, se asocian con reducción significativa del índice A/H independientemente del IMC, la edad y el sexo. Este efecto favorable del ejercicio sobre la AOS se debería a la corrección de los trastornos metabólicos como la IR y la distribución de la grasa corporal.

La AOS se caracteriza por colapso recurrente de la vía aérea superior durante el sueño, con hipoxia intermitente. El aumento de citoquinas, leptina, insulina y adiposidad visceral, mediante efectos centrales y periféricos, conduciría a este colapso de la vía aérea. El número de apneas explica sólo en forma parcial los síntomas asociados con la AOS como la SDE y los trastornos cardiovasculares, los que derivarían de los trastornos metabólicos presentes en la AOS por mecanismos independientes del colapso de la vía aérea.

Conclusiones

En pacientes obesos existiría una asociación bidireccional entre AOS e IR. La obesidad visceral y la IR serían los principales culpables que conducen a AOS, la que, a su vez, aceleraría estos trastornos metabólicos por elevación progresiva de las hormonas del estrés y de citoquinas como cortisol, IL-6 y TNF-alfa. Con frecuencia, la SDE se asocia con obesidad, DBT2 e IR independientemente de los trastornos de la respiración durante el sueño.

Según lo autores, a todo paciente con trastornos de la respiración durante el sueño y SDE se le debe recomendar incorporar hábitos alimentarios saludables y ejercicio, que mejoran la sensibilidad a la insulina independientemente de los efectos sobre el peso corporal.

8 - Síndrome Coronario Agudo y Predictores de Calidad de Vida

Costa Dias C, Mateus P, Santos L y colaboradores

Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Vila Nova de Gaia; Serviço de Psiquiatria, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto; Portugal

[Síndrome Coronária Aguda e Factores Predictivos de Qualidade de Vida]

Revista Portuguesa de Cardiologia 24(6):819-831, Jun 2005

Identifican las características que predicen la percepción de la calidad de vida en pacientes internados con síndrome coronario agudo.

Existe creciente interés por la determinación de la calidad de vida (CV) y la percepción por parte del propio paciente de su estado de salud y de la evolución del tratamiento. Esto no se refiere sólo a parámetros físicos sino también a características del sueño, la respuesta emocional y los sentimientos de bienestar. A pesar de los continuos avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y del reconocimiento de la importancia de la CV como medida del éxito terapéutico, muchos pacientes sufren limitaciones en su rendimiento físico, social y emocional que lleva a la reducción de la CV.

El objetivo de este estudio fue identificar las características clínicas, demográficas y psicosociales predictivas de la CV en la evolución de los pacientes internados por síndrome coronario agudo (SCA).

Material y métodos

Esta investigación incluyó 278 pacientes dados de alta con diagnóstico de SCA. Los criterios de inclusión abarcaron pacientes que se encontraran clínicamente estables, con más de 4 años de educación y que aceptaran participar del estudio. Se registraron las variables demográficas y sociales, los factores de riesgo cardiovasculares, la evolución clínica durante la internación y el tratamiento recibido. La evaluación subjetiva de su propia CV se obtuvo mediante la utilización de la versión portuguesa del *Short Form Health Survey* (SF-36 v2). Se eligió esta escala porque permite la percepción de la CV como una función del estado general de salud por los propios individuos. Los pacientes completaron el cuestionario durante la internación y de nuevo entre los 12 a 18 meses después del alta. Además, tuvieron que responder a cada punto del SF-36 según su percepción de su estado de salud en el mes previo (período de registro).

La CV física y mental se obtuvo por los puntajes de las escalas física (PEF) y mental (PEM) del SF-36. Las puntuaciones se obtuvieron de las subescalas del SF-36 que cubren 8 aspectos de salud: funciones físicas, papel físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, función emocional y salud mental; también los cambios en la salud respecto del año anterior. Se eligieron estos componentes debido a que los autores se propusieron obtener una visión completa de la percepción de los pacientes respecto de su propio estado de salud, en particular en lo que se refiere a la evolución de la CV.

En la población estadounidense el rango de cada escala es de 0 a 100, con una media de 50 y desvío estándar de 10. Si bien no se definieron diferencias importantes en el aspecto clínico en los puntajes para pacientes con SCA, en general se acepta que una diferencia de 3 a 5 puntos es significativa. Los datos estandarizados para la población portuguesa resultan en una media para la escala física de 72 ± 20 y, para la mental, de 61 ± 20 . Se agregó una variable que correspondía al nivel de depresión, que se obtuvo con el *Beck Depression Inventory* (BDI), una escala de autoevaluación utilizada para determinar la gravedad de los síntomas depresivos. El rango de la escala es entre 0 y 63; un puntaje de BDI > 10 indica la presencia de síntomas depresivos y > 19 sugiere depresión moderada a grave.

Resultados

Los PEF y PEM se obtuvieron en 278 pacientes y 244 completaron el BDI. Se alcanzó el seguimiento clínico en 181. Los participantes que no completaron el estudio no difirieron en forma significativa en las características de los que completaron el seguimiento. El valor de los PEF y PEM fue 55 ± 24 y 55 ± 27 , respectivamente. Los pacientes con percepción física y mental favorable de su CV fueron hombres, más jóvenes, fumadores y con más de 12 años de educación. Una mayor proporción de pacientes con puntajes físico y mental por debajo de la media presentaron eventos cardiovasculares previos y síntomas depresivos.

En pacientes solteros, con hipertensión y diabetes fue más frecuente la percepción desfavorable de la CV física. Los sujetos ingresados por infarto de miocardio (IAM) con supradesnivel del ST manifestaron mejor percepción de la CV que aquellos con otras formas de SCA. No hubo asociación entre evolución clínica, complicaciones durante la internación o procedimientos terapéuticos y el puntaje de CV inicial.

Se completó el seguimiento en 181 pacientes sobre un período de 16 ± 4 meses, al final del cual los PEF y PEM fueron significativamente mayores: 63 ± 25 y 66 ± 29 , respectivamente. Se observó una percepción favorable de la CV física en los menores de 65 años, mientras que no existieron diferencias relacionadas con la edad en la percepción de la CV mental. Una percepción adversa de la CV mental en el seguimiento se relacionó con el sexo femenino, PEM basal menor de 56 y síntomas depresivos durante la internación.

También durante el seguimiento se observó un PEF por debajo de la media en mujeres, pacientes con eventos cardiovasculares previos, hipertensión, diabetes, dislipidemia y bajo nivel de educación. Los pacientes fumadores, aquellos con PEF y PEM basales más altos y los que presentaron menos síntomas depresivos durante la internación mostraron mejor CV física en el seguimiento. El sexo femenino se asoció de modo independiente con PEF y PEM más bajos en el seguimiento clínico. Un puntaje más alto de BDI fue predictivo de CV mental desfavorable. Los predictores del PEF en la evolución abarcaron el PEF basal, el nivel de educación, los eventos cardiovasculares previos y el sexo femenino.

Discusión

En este estudio, señalan los autores, se identificaron en los pacientes internados por SCA las características que fueron predictores independientes de su propia percepción acerca de la CV en el seguimiento clínico. El sexo, el nivel de educación, las características psicosociales y los eventos cardiovasculares previos fueron los predictores más importantes de CV a los 16 meses. Los puntajes basales más altos de CV predijeron la mejor percepción de la CV en el seguimiento.

Los pacientes ingresados con IAM con supradesnivel del ST indicaron PEF más altos, lo que correspondió a una percepción favorable de la CV física; además, fueron más jóvenes y presentaron con menor frecuencia historia de hipertensión y menores eventos cardiovasculares previos. En este estudio, la edad avanzada se asoció con la percepción desfavorable de la CV física en el seguimiento, aunque no fue un predictor independiente.

Otros factores con asociación positiva en el análisis univariado perdieron su poder en el análisis multivariado, lo cual se debe, en parte, al tamaño de la muestra. Además, en el presente estudio la cantidad de pacientes que completó el seguimiento pudo haber sido mayor, y aquellos con características adversas tendieron a ser los que no completaron el estudio. Sin embargo, en el análisis de los pacientes que no respondieron el cuestionario de seguimiento se encontró que sus características fueron similares a las de quienes lo completaron. Las características psicosociales y los puntajes basales de la CV fueron predictores de CV, lo cual coincide con los resultados obtenidos en otras poblaciones de pacientes coronarios.

Los factores de riesgo del paciente y la historia de enfermedad cardíaca influyen en el tipo de SCA y también en

la percepción de la CV. Un ejemplo, ya mencionado, es la relación positiva entre IAM con supradesnivel del ST (más común en pacientes jóvenes con menos factores de riesgo y eventos cardiovasculares previos) y mayor puntaje físico.

En el análisis de la variación temporal en la CV por grupo de edad la mejoría en la CV física no estaría relacionada con la edad, aunque los pacientes mayores mostraron mejoría más marcada en la CV mental. Los pacientes ingresados por SCA presentaron mejoría significativa en su percepción de CV entre la internación y los 16 meses de seguimiento; sin embargo, el puntaje físico de CV de esos pacientes durante el seguimiento fue aun más bajo que los valores estandarizados para la población portuguesa. Según los autores, en este estudio los puntajes de CV tuvieron un valor predictivo adicional a los predictores pronósticos habituales.

Conclusiones

En este grupo de pacientes los eventos cardiovasculares previos y las características psicosociales basales, incluidos los síntomas depresivos, fueron predictores de CV luego de SCA. El tipo de SCA y el tratamiento intrahospitalario no afectarían significativamente la percepción personal de CV a largo plazo. Por su parte, la depresión se asoció con CV mental desfavorable. Estos resultados destacan la importancia del registro clínico rutinario de la CV y de síntomas depresivos en pacientes internados por SCA para seleccionar el tratamiento más apropiado que produzca mejoría en la CV, fundamentalmente en pacientes con puntajes bajos de CV basales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/05n16010.htm

9 - Aneurisma Aórtico Torácico y Abdominal

Isselbacher EM

Thoracic Aortic Center and Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.

[Thoracic and Abdominal Aortic Aneurysms]

Circulation 111(6):816-828, Feb 2005

Actualización de la presentación clínica, los métodos de diagnóstico y el seguimiento de los aneurismas aórticos con pautas para el reconocimiento del momento oportuno para la cirugía.

El propósito de esta revisión es resumir los conocimientos actuales sobre los aneurismas de la aorta torácica (AAT) y abdominal (AAA).

Aneurismas de la aorta torácica

El aneurisma de la aorta torácica puede comprometer uno o más segmentos (raíz, aorta ascendente, arco y aorta descendente). El 60% de estos aneurismas afectan la raíz o la aorta ascendente; el 40%, la aorta descendente; el 10%, el arco, y el 10%, la aorta toracoabdominal. En general, los aneurismas de la aorta ascendente son el resultado de la degeneración quística de la media (DQM), que lleva a debilidad de la pared aórtica, con la producción de dilatación y aneurisma. Se observa DQM con el envejecimiento, pero el proceso se acelera con la hipertensión arterial (HTA).

El síndrome de Marfán es una enfermedad hereditaria autonómica dominante; se presenta con una disminución en la cantidad y calidad de la elastina, que lleva a alteraciones marcadas en las propiedades elásticas con incremento en la rigidez y dilatación.

En el síndrome de AAT familiar se observa DQM en pacientes con AAT ascendente sin alteraciones del tejido conectivo. Si bien se advirtieron casos aislados, en general son familiares y al

menos el 19% de los pacientes presentan una historia familiar de AAT. Esta patología se manifiesta a una edad significativamente menor que los aneurismas esporádicos. El mecanismo de transmisión sería autosómico dominante, pero existe una marcada variabilidad en la expresión y penetración de la enfermedad. Se identificaron varias mutaciones, por lo tanto, hasta la fecha, no es posible realizar una búsqueda genética rutinaria de este síndrome.

En relación con la válvula aórtica bicúspide, en principio se consideró que el aneurisma se debía a una «dilatación posestenótica», pero se observó dilatación de la raíz y de la porción ascendente en pacientes con aorta bicúspide en ausencia de disfunción significativa de la válvula. La causa subyacente de la dilatación es la DQM. La producción inadecuada de fibrilina 1 durante la embriogénesis puede producir tanto válvula bicúspide como debilidad de la pared. En pacientes con aorta bicúspide se deberían obtener imágenes de la raíz y porción ascendente que, en muchos casos, no se visualizan con ecocardiograma, debiéndose recurrir a la resonancia magnética (RM) o a la tomografía computarizada (TAC) para determinar el diámetro aórtico.

La aterosclerosis es una causa poco frecuente de AAT ascendente y, por el contrario, es la etiología predominante de los AAT descendentes.

En la actualidad, la sífilis es una causa poco frecuente de aneurismas y, desde la introducción de los antibióticos, los aneurismas luéticos son raros. El tiempo de latencia desde la infección primaria hasta la aparición de las complicaciones aórticas es de 10 a 30 años. Durante el período secundario, la espiroqueta infecta directamente la capa media de la arteria y causa endarteritis obliterante de los *vasa vasorum*, en particular en la porción ascendente proximal. La debilidad de la pared lleva a dilatación progresiva con producción de aneurismas que, si bien pueden ser fusiformes, por lo general son saculares.

El síndrome de Turner se asocia con válvula aórtica bicúspide, coartación de la aorta y AAT que, en general, se encuentran en la porción ascendente. Se halló una prevalencia del 42% de dilatación de la raíz, presentan alto riesgo de disección y ruptura. Se recomienda realizar ecocardiograma o RM, al menos cada 5 años, en mujeres con este síndrome.

Por lo general, la arteritis de Takayasu causa cambios obliterantes lumbales en la aorta y otras arterias involucradas; sin embargo, en el 15% de los casos puede producir dilatación que lleva al aneurisma. Estos cambios aparecerían en la fase aguda o crónica de la enfermedad. La arteritis de células gigantes afecta las arterias temporal o craneal, pero hasta en el 18% de los casos puede involucrar la aorta y producir aneurismas (torácicos y abdominales). En la espondilitis anquilosante, el proceso inflamatorio compromete tejidos ricos en fibrilina 1, que puede causar AAT ascendente.

Por otra parte, la disección aórtica tiende a dilatarse con el tiempo. La pared externa de la falsa luz se debilita, por lo que la disección crónica aumenta el riesgo para la formación del aneurisma.

En general, la lesión aórtica por traumatismo no penetrante tiene lugar como resultado de lesión por desaceleración, y el traumatismo produce una transacción parcial o completa de la aorta descendente adyacente a la subclavia izquierda. La mayoría de los pacientes muere dentro de la primera hora y, en otros casos, durante la internación. En el 1% a 2% de los casos, la lesión inicial no se identifica y se puede formar un pseudoaneurisma. En la evolución tienden a la calcificación.

Muchos pacientes no presentan síntomas y el diagnóstico se realiza en forma casual por alguna técnica de imágenes. Los aneurismas de la raíz pueden producir insuficiencia aórtica. En algunos casos, las manifestaciones dependen del efecto de masa. La consecuencia más temida es la disección o la ruptura, lo que ocasiona síndrome aórtico agudo.

Diagnóstico

Si bien los AAT son evidentes en la radiografía simple, en algunos casos ésta puede ser normal. De hecho, sólo con la

placa no se puede diferenciar si un aumento de la silueta aórtica representa una aorta tortuosa o la presencia de un aneurisma; en este caso se debería completar la evaluación con TAC. La TAC y la RM son los métodos de elección para realizar el diagnóstico y para definir el tamaño del AAT. Si el aneurisma se localiza en la raíz, la técnica de elección es la RM. El ecocardiograma transtorácico es un método efectivo para los aneurismas de la raíz y se utiliza con frecuencia para evaluar pacientes con el síndrome de Marfán, pero no se debería utilizar para aneurismas más distales. Debido a que la ecografía transesofágica es semiinvasiva, no se recomienda su uso rutinario en pacientes estables, a pesar de que evalúa la totalidad de la aorta torácica.

Historia natural

La etiología y la localización pueden afectar la velocidad de crecimiento y el riesgo de disección o ruptura. Se informó que la velocidad media de crecimiento para todos los AAT es de 0.1 cm por año. Sin embargo, esta velocidad fue mayor en los AAT descendentes comparados con los ascendentes y aun mayor en los pacientes con síndrome de Marfán. El tamaño inicial es un predictor importante de la velocidad de crecimiento. Sin embargo, existen variaciones individuales importantes en esta velocidad. Se halló una frecuencia anual de disección o ruptura del 2% para aneurismas de menos de 5 cm, 3% si median entre 5 y 5.9 cm, y 7% para aneurismas mayores de 6 cm de diámetro, por lo que el riesgo aumentaría de manera abrupta al alcanzar esta medida.

Tratamiento quirúrgico

El momento oportuno para la reparación quirúrgica permanece incierto. Se indica cirugía para la mayoría de los AAT ascendentes con diámetro > 5.5 cm. Para los pacientes con alto riesgo quirúrgico, el límite es 6 cm; en cambio, para aquellos con alto riesgo de ruptura o disección (Marfán o válvula bicúspide) se recomienda la cirugía con un diámetro de 5 cm y, en algunos casos, aun más pequeños. En pacientes con estenosis aórtica bicúspide que requieren cirugía se sugiere el reemplazo profiláctico de la aorta ascendente si el diámetro es > 4 cm. Para la mayoría de los aneurismas de aorta descendente se indica cirugía si el diámetro es > 6 cm.

En la AAT ascendente la mortalidad de la cirugía electiva oscila entre 3% y 5%. El aneurisma se reemplaza por un tubo de Dacron. Cuando involucra la raíz y se asocia con insuficiencia valvular significativa se utiliza el procedimiento de Bentall, que incluye el implante de válvulas protésicas. Si la válvula es normal en su estructura y la insuficiencia secundaria a la dilatación de la raíz se puede evitar el reemplazo valvular. Para pacientes más jóvenes con dilatación de la raíz y disfunción valvular intrínseca, una opción es el autoinjerto pulmonar, conocido como procedimiento de Ross. Este medio no está libre de complicaciones, una de las principales es la dilatación del injerto, con una incidencia del 67% a los 5 años en aquellos pacientes con aneurisma previo. Una alternativa al procedimiento de Bentall es la utilización de raíz y aorta ascendente proximal cadavérica; sin embargo, con este procedimiento se puede producir deterioro valvular con necesidad de reoperación.

En el arco aórtico la cirugía presenta un riesgo significativo de daño neurológico debido a la embolización de material aterosclerótico o a la lesión isquémica global durante la detención circulatoria.

La complicación no fatal más importante de la resección del AAT descendente y del aneurisma toracoabdominal es la paraplejía posoperatoria secundaria a la interrupción de la circulación a la médula espinal. Con la introducción de distintos procedimientos de protección, la incidencia de paraplejía disminuyó desde el 13% a 17% a una incidencia actual del 5% a 6%. Por su parte, la mortalidad quirúrgica oscila entre 5% y 14%.

Un procedimiento alternativo consiste en la utilización de una prótesis endovascular, con reducción potencial de la morbilidad y mortalidad asociada al procedimiento tradicional. Sin embargo, las complicaciones importantes relacionadas con el

procedimiento o la prótesis alcanzaron el 38%, que incluyen la falla de la porción proximal o distal de la prótesis, insuficiencia mecánica de la prótesis, muerte periprocedimiento y ruptura tardía del aneurisma. El 3% sufrió daño neurológico permanente. En la actualidad, esta técnica se reserva para pacientes con anatomía aórtica ideal o para pacientes no operables.

Tratamiento médico

Si bien el tratamiento médico es bastante limitado, el empleo de propranolol redujo la velocidad de progresión, el número de eventos y la mortalidad en una población de pacientes con síndrome de Marfán, y sería razonable pensar que su utilidad sea similar en pacientes con AAT sin este síndrome.

Se debe mantener la presión sistólica entre 105 y 120 mm Hg. Además, debe aconsejarse a los pacientes evitar esfuerzos isométricos. El ejercicio aeróbico es seguro, pero se recomienda realizar previamente una ergometría para asegurarse de que la presión sistólica no haya superado los 180 mm Hg.

Puede ser apropiada la búsqueda de AAT en los familiares de pacientes con síndrome de Marfán o válvula aórtica bicúspide. En cambio, en pacientes con AAT se debe buscar la presencia de AAA. Una vez realizado el diagnóstico inicial, debe repetirse la evaluación a los 6 meses y, si el tamaño no cambió, el control será anual. Si el tamaño aumentó, la evaluación debe realizarse entre los 3 y los 6 meses.

Aneurismas de aorta abdominal

Son más frecuentes que los AAT. La edad es un factor de riesgo importante y la incidencia aumenta en forma rápida por encima de los 55 años, en hombres, y de los 70, en mujeres. La prevalencia es de aproximadamente 5% entre los hombres mayores de 65 años.

El hábito de fumar es el factor de riesgo asociado más estrechamente con AAA, seguido por el sexo, la HTA, la dislipidemia y la aterosclerosis. Los hombres presentan 10 veces mayor riesgo de padecer AAA que las mujeres. Aquellos con antecedentes familiares incrementan el riesgo 30% y su AAA tiende a aparecer a menor edad y con mayor riesgo de ruptura. En general, se considera la aterosclerosis como la causa subyacente del aneurisma. La porción de la aorta infrarrenal es la afectada con más frecuencia.

Existe evidencia histológica de infiltrados inflamatorios dentro de la pared que podrían producir la degradación de la matriz extracelular. Los niveles de metaloproteinasas se encuentran elevados en las paredes aneurismáticas en comparación con sujetos controles y estas enzimas degradan la elastina y el colágeno.

En general, no presentan síntomas y la molestia más habitual es el dolor en el hipogastrio, que puede durar horas o días. Muchos pacientes presentan una masa palpable. La sensibilidad del examen físico es limitada y aun aneurismas grandes pueden ser dificultosos o imposibles de detectar.

Diagnóstico

La ecografía abdominal es el método más práctico para la búsqueda de aneurismas. La TAC cuenta con la ventaja de definir mejor la forma, la extensión y la relación con los vasos renales. Además, es muy exacta en la determinación del tamaño y es una técnica adecuada para el control evolutivo. Las desventajas abarcan el costo, las radiaciones ionizantes y la utilización de contraste endovenoso. La TAC angiográfica es particularmente útil porque brinda información más completa del AAA y las arterias renales, mesentéricas e ilíacas. Cuando existen contraindicaciones para la administración de contraste, la RM es un método alternativo. Debido a la exactitud de la TAC y la RM, la angiografía invasiva no se utiliza con frecuencia.

En una declaración conjunta reciente, un grupo de especialistas vasculares de los EE.UU. recomendó la búsqueda en todos los hombres de 60 a 85 años, en todas las mujeres de 60 a 85 años con factores de riesgo cardiovasculares, y en hombres y mujeres mayores de 50 años con historia familiar de AAA.

Historia natural

El mayor riesgo del AAA es la ruptura, que se asocia con alta mortalidad. En un estudio que incluyó pacientes con ruptura de AAA, se estimó que 25% de los sujetos afectados mueren antes de llegar al hospital; otro 51% fallece en el hospital antes de la cirugía y, de aquellos en los que se realizó cirugía, la mortalidad operatoria resulta en 46%, con una supervivencia total a los 30 días de sólo 11%.

En consecuencia, el objetivo consiste en la intervención quirúrgica electiva (con mortalidad del 4% a 6%) cuando se considere que el aneurisma presenta riesgo significativo de ruptura. Este riesgo se incrementa con el tamaño del aneurisma. El *UK Small Aneurysm Trial* informó que, en aneurismas de menos de 4 cm, de 4 a 4.9 y de 5 a 5.9, el riesgo anual de ruptura fue 0.3%, 1.5% y 6.5%, respectivamente. Para aneurismas de más de 6 cm, el riesgo aumenta rápidamente. La ruptura es más común en fumadores, hipertensos y en mujeres; estas últimas presentan 3 veces más riesgo que los hombres y con aneurismas de menor diámetro.

La media de expansión es de 0.4 cm por año, aunque es muy variable. El tamaño del aneurisma basal es el mejor predictor de crecimiento y los grandes se expanden en forma más rápida que los pequeños. Se encontró que la sensibilidad y especificidad del pico de estrés parietal fue superior al diámetro aórtico máximo para predecir riesgo de ruptura.

Tratamiento quirúrgico

El indicador primario de cirugía en pacientes asintomáticos es el tamaño. El *UK Small Aneurysm Trial* y el *Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study* no encontraron diferencias entre el seguimiento periódico y la cirugía electiva entre tamaños de 4 a 5.5 cm; es decir, la cirugía no estaría indicada para aneurismas menores de 5.5 cm. Sin embargo, en estos dos estudios la población estaba constituida casi exclusivamente por hombres, por lo que se considera que estos resultados no se deberían generalizar a las mujeres. El *Joint Council of the American Association for Vascular Surgery* recomendó la cirugía electiva para mujeres con AAA de 4.5 a 5 cm. Una alternativa a la cirugía consiste en el implante de prótesis endovasculares por vía percutánea, pero sólo 30% a 60% de los AAA son adecuados por su forma anatómica para esta técnica. El éxito del implante oscila entre 78% y 94%. Aproximadamente 10% de los pacientes requieren una reintervención por año, debiéndose realizar su selección cuidadosa. En la actualidad este procedimiento se limita a pacientes ancianos y a aquellos con riesgo quirúrgico elevado. Los betabloqueantes son importantes para reducir el riesgo de expansión y ruptura. Se deben controlar y tratar los factores de riesgo. La frecuencia del control del crecimiento depende del tamaño: para AAA, entre 5 y 5.5 cm, se sugiere una evaluación cada 3 a 6 meses; si el tamaño se encuentra entre 4.5 y 4.9 cm, cada 6 meses, y cada año si el tamaño es de 4 a 4.4 cm.

Conclusiones

Si bien los aneurismas aórticos son menos comunes que otras enfermedades vasculares pueden implicar riesgo y aun grandes aneurismas pueden no producir síntomas. La exactitud de las técnicas de imágenes, principalmente la TAC y la RM, posibilitan que la evaluación del tamaño y el seguimiento sea relativamente sencilla. En el futuro, la detección genética puede desempeñar un papel importante en la búsqueda de pacientes con historia familiar de AAT. El mayor conocimiento de la enfermedad y de los métodos de diagnóstico ayudará a reducir su morbilidad y mortalidad asociadas. Por último, concluye el autor, mientras la cirugía abierta es el procedimiento estándar para el tratamiento de los aneurismas aórticos mayores, los procedimientos con prótesis endovasculares quizás asuman una importancia creciente.



10 - Los Cambios en la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca Correlacionan con la Mejoría Hemodinámica con el Tratamiento con Carvedilol en la Insuficiencia Cardíaca

Bullinga J, Alharethi R, Schram M y colaboradores

Division of Cardiology, New York University, Nueva York; Heart Failure Treatment Programme, Division of Cardiology, University of Utah Health Sciences Centers, Salt Lake City, EE.UU.

[Changes in Heart Rate Variability are Correlated to Hemodynamic Improvement with Chronic Carvedilol Therapy in Heart Failure]

Journal of Cardiac Failure 11(9):693-699, Dic 2005

El carvedilol mejora la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca, y esta mejoría correlaciona con la observada en la función cardíaca y con la reducción de los niveles de noradrenalina.

La insuficiencia cardíaca (IC) produce una serie de cambios neurohormonales, como la activación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina y la reducción de la actividad parasimpática. Si bien estos cambios pueden producir beneficios rápidos, la activación neurohormonal crónica es perjudicial y contribuye a la progresión de la enfermedad. Estas observaciones han llevado a la utilización de antagonistas neurohormonales para el tratamiento de la IC.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que depende del control autonómico, está disminuida en la IC y sería un predictor de progresión de la enfermedad y muerte. El carvedilol es un betabloqueante no selectivo con propiedades vasodilatadoras relacionadas con su efecto bloqueante de los receptores alfa.

Los autores investigaron los efectos del carvedilol sobre la VFC en pacientes con IC, y relacionaron los cambios en la VFC con los cambios hemodinámicos y en los niveles de noradrenalina en el seno coronario.

Material y métodos

Se eligieron pacientes de entre 18 y 80 años que presentarían IC sintomática pero estable (clases II o III de la NYHA) de etiología isquémica o idiopática y con una fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) menor del 35%. Esta investigación es un subestudio de un ensayo prospectivo, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, con carvedilol.

Luego de un período basal de 2 a 4 semanas, todos los participantes recibieron 3.125 mg de carvedilol vía oral cada 12 horas durante una semana. Posteriormente se aleatorizó a los enfermos a recibir carvedilol o placebo en proporción 3:2. La droga activa se inició a una dosis de 6.25 mg cada 12 horas, si no se producían efectos adversos se la aumentó semanalmente hasta la dosis máxima tolerada o hasta que se alcanzara la máxima dosis permitida, que era de 25 mg dos veces por día en pacientes con un peso menor o igual a 75 kg y 50 mg dos veces por día en los que pesaban más de 75 kg. La dosis máxima alcanzada se continuó durante 3 meses. Se obtuvo un registro Holter al ingreso y durante la última semana del período de mantenimiento. Se excluyó del análisis con el Holter a los pacientes con fibrilación auricular o ritmo de marcapaso.

Se analizaron variables en el dominio de frecuencia y en el dominio de tiempo. En las variables en el dominio de frecuencia se consideraron la energía de muy baja frecuencia, de baja frecuencia (LF) y de alta frecuencia (HF). Se calcularon 6 variables en el dominio de tiempo utilizando las siguientes definiciones: RR medio, que es la media de todos los intervalos de acoplamiento entre latidos normales; SDNN, que representa el desvío estándar de los intervalos RR; SDANN, que es la media de los desvíos estándar de los RR en períodos de 5

minutos; SD, la media de todos los desvíos estándar de RR en períodos de 5 minutos; rMSSD o raíz cuadrada de la sumatoria de las diferencias de RR sucesivos al cuadrado, y pNN50 o porcentaje del total de RR que presentan una diferencia mayor de 50 milisegundos.

Resultados

Se incluyeron 60 pacientes, de los cuales 29 tuvieron registros Holter satisfactorios para ser analizados. De éstos, 17 fueron asignados a recibir carvedilol, y 12, placebo. La FE fue mayor en el grupo carvedilol y no hubo diferencias entre los grupos para las variables basales en el dominio de tiempo de la media de RR, SDNN, SD o pNN50, pero los valores de SDANN y rMSSD fueron mayores en el grupo placebo.

El tratamiento con carvedilol se asoció con un incremento significativo en el dominio de frecuencia total, muy baja frecuencia y HF comparado con placebo. Se produjo un incremento significativo en los RR medios, SDNN, SD, rMSSD y pNN50 en comparación con placebo. Una tendencia hacia el aumento en SDANN en el grupo carvedilol no alcanzó significación estadística.

El carvedilol mejoró la FEVI, redujo la FC, redujo los niveles de noradrenalina en el seno coronario y aumentó el índice de volumen sistólico (IVS). La presión capilar pulmonar (*wedge*) tendió a disminuir pero no alcanzó significación estadística. No se produjeron cambios en el índice cardíaco.

La energía de LF presentó una correlación positiva con la FEVI y con el índice de trabajo sistólico del VI (ITSVI). La FC correlacionó con la mayoría de las mediciones de VFC. Otras variables hemodinámicas basales no correlacionaron con las variables de VFC. La FEVI y el ITSVI tuvieron correlación positiva con todos los parámetros medidos de dominios de tiempo y frecuencia. La correlación más fuerte de la FEVI fue con la energía de LF y rMSSD. La presión *wedge* tuvo correlación negativa con SDNN. Los cambios en la FC tuvieron correlación negativa con todos los parámetros de dominios de tiempo y frecuencia. Se observó una fuerte correlación entre los cambios en la energía total, HF, LF y SDNN con los cambios en la FEVI y en la FC. Sin embargo, la mejoría en la FE no fue independiente de la reducción de la FC con el tratamiento con carvedilol. Los cambios en el índice cardíaco no correlacionaron con los cambios en la VFC. El aumento en el ITSVI correlacionó con un aumento en todos los parámetros de dominios de tiempo y frecuencia. Los valores de VFC correlacionaron con la mejoría en la *wedge*, pero no con la mejoría en la FEVI, ITSVI o índice cardíaco con carvedilol. Los cambios en los niveles de noradrenalina en el seno coronario correlacionaron negativamente con los cambios en los parámetros de VFC.

Discusión

La VFC se encuentra atenuada en la IC grave, lo que predeciría aparición de nuevos eventos en este grupo de pacientes. En opinión de los autores este trabajo demuestra que el carvedilol mejora la modulación autonómica de la FC en la IC. La VFC aumenta con el tratamiento con carvedilol en comparación con placebo y esta mejoría está relacionada con el grado de mejoría hemodinámica.

Los cambios autonómicos en la IC se caracterizan por un aumento del tono simpático y disminución del parasimpático, y en estos pacientes los niveles plasmáticos de noradrenalina tienen una relación inversa con la energía total y de LF.

En un gran estudio prospectivo se informó que el SDNN se asocia con todas las causas de mortalidad en el análisis univariado y con muerte por progresión de la IC en el análisis multivariado. El SDNN en la mayoría de los casos refleja los cambios en los ciclos de LF y un bajo SDNN es un indicador sencillo de la intensidad de la disfunción fisiológica presente en la IC grave.

En este estudio, solamente los cambios en SDNN correlacionaron con los cambios en la *wedge*. La correlación negativa refleja el aumento en la VFC con la disminución en la *wedge*. El aumento del SDNN puede reflejar un amplio abanico de mejoría en los mecanismos regulatorios dependientes de la modulación parasimpática. La información

referida a rMSSD y pNN50 es menos categórica y uniforme. En este estudio, rMSSD y pNN50 mejoraron significativamente y correlacionaron con la mejoría en la FEVI.

Los pacientes incluidos en este estudio tenían reducción significativa en la energía de LF y HF en condiciones basales. El tratamiento con carvedilol aumentó en forma significativa la energía total y de LF y HF. Esto es compatible con una oscilación más normalizada en la actividad simpática y un aumento en la modulación parasimpática de la FC.

La FC basal se relacionó inversamente con las mediciones basales de VFC. Solamente la energía de LF correlacionó con la FEVI basal. La elevación de la FC es predictor de IC más grave. La correlación estadística entre FC elevada y VFC reducida puede reflejar una supresión mayor del tono parasimpático en la IC más grave. No se conocen los mecanismos por los cuales el carvedilol aumenta la VFC. Este estudio apoya la hipótesis de la mejoría de la regulación autonómica de la FC con el tratamiento. El aumento en la FEVI tiene buena correlación con el aumento en la energía de LF y en rMSSD. El aumento en la energía de LF probablemente refleje la normalización de oscilaciones en el flujo de salida simpático, mientras el aumento en rMSSD refleja la mejoría en la modulación parasimpática de la FC y el aumento en el tono parasimpático.

Si bien este estudio mostró una correlación significativa entre los cambios en la VFC y la mejoría hemodinámica con el tratamiento, los valores basales de VFC sólo correlacionaron con la mejoría en la *wedge* y no con la FEVI, ITSVI o índice cardíaco, lo que sugiere que la VFC basal no es un predictor de la respuesta al tratamiento con carvedilol.

Se observó correlación negativa entre los niveles de noradrenalina en el seno coronario y la VFC. Esto puede sugerir que la regulación autonómica del corazón mejora en la medida que disminuye la actividad simpática, si bien esto no se observó con metoprolol, el cual mejora la VFC, pero no disminuye los niveles de noradrenalina en el seno coronario.

Conclusiones

Múltiples mecanismos, incluidos la disminución de la actividad parasimpática y el incremento del tono simpático producen una atenuación importante en la VFC en pacientes con IC grave. Se informó que los betabloqueantes mejoran la función cardíaca, los síntomas, la VFC y la mortalidad en la IC congestiva. Se halló que el carvedilol mejora tanto los parámetros en los dominios de tiempo y frecuencia de la VFC, y esta mejoría correlacionaría con la observada en la función cardíaca y con la reducción de los niveles de noradrenalina en el seno coronario.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat047/06201000.htm

11 - ¿Son Necesarios los Betabloqueantes en Pacientes que Reciben Espironolactona por Insuficiencia Cardíaca Crónica Grave? Análisis del Estudio COPERNICUS

Krum H, Mohacsi P, Katus H y colaboradores

Monash University Melbourne, Melbourne, Australia; Medizinische Universitaetsklinik, Berna, Suiza; Medizinische Universitaetsklinik Heidelberg, Heidelberg, Alemania

[Are B-Blockers Needed in Patients Receiving Spironolactone for Severe Chronic Heart Failure? An Analysis of the COPERNICUS Study]

American Heart Journal 151(1):55-61, Ene 2006

La utilización de espirolactona no reduce la necesidad de tratamiento adicional que interfiera con los efectos adversos de la activación simpática; el agregado de carvedilol produce mayor disminución en el riesgo de muerte con buena tolerancia.

Las drogas que bloquean la acción de la noradrenalina y la aldosterona mostraron tener beneficios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Ambas clases de fármacos reducen el riesgo de muerte e internación por IC. En el estudio COPERNICUS el carvedilol redujo un 35% el riesgo de muerte en pacientes con síntomas en reposo o al mínimo esfuerzo y, en el estudio RALES, la espirolactona redujo un 30% el riesgo de muerte en pacientes con síntomas de clase funcional IV, reciente o actual.

El estudio COPERNICUS incluyó un gran número de pacientes que ya estaban tratados con espirolactona, de este modo puede brindar información importante sobre el beneficio adicional de los dos tipos de drogas administradas en conjunto.

Material y métodos

Los autores realizaron un análisis *post hoc* retrospectivo de los pacientes registrados en el estudio COPERNICUS. Incluyeron en la evaluación 2 289 pacientes con disnea en reposo o al mínimo esfuerzo y fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) inferior al 25%, a pesar del tratamiento apropiado, los cuales fueron asignados en forma aleatorizada a recibir placebo o carvedilol y fueron seguidos durante 29 meses. Al ingreso, 445 pacientes recibían espirolactona. En 225 enfermos la espirolactona se agregó en el mismo momento de la aleatorización.

Luego de la aleatorización, los pacientes recibieron una dosis inicial de 3.125 mg de placebo o carvedilol 2 veces por día durante 2 semanas, que se incrementaron a intervalos de 2 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo de 25 mg dos veces por día.

Resultados

Los pacientes que recibieron espirolactona tenían, en general, IC más avanzada que los que no recibían antagonistas de la aldosterona, como se reflejó por una menor presión arterial sistólica, mayor frecuencia cardíaca, menor nivel de sodio sérico, mayor nivel de creatinemia, utilización más frecuente de digital o amiodarona y menor frecuencia de utilización de fármacos que interfieren con el sistema renina-angiotensina. A pesar de estas diferencias, los dos grupos tenían riesgo similar de muerte o de padecer otros eventos clínicos importantes.

El carvedilol redujo el riesgo de muerte en 35%, el riesgo combinado de muerte o internación por IC en 31%, el riesgo combinado de muerte o internación por causas cardiovasculares en 27% y el riesgo combinado de muerte o internación por cualquier causa en 24%. La magnitud de esos beneficios fue similar independientemente de si los pacientes recibían espirolactona al comienzo del estudio. Un mayor número de pacientes experimentaron mejoría y menos pacientes refirieron empeoramiento de su enfermedad al final de los 6 meses de terapia de mantenimiento en el grupo

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

carvedilol con respecto al placebo. La magnitud de los beneficios con carvedilol fue similar, independientemente de la utilización de espirolactona desde el inicio.

Si bien la presión sistólica descendió más en los pacientes tratados con carvedilol que en los medicados con placebo, la diferencia entre los grupos desapareció luego de 4 a 8 meses de tratamiento. Aunque la declinación inicial en la presión arterial con carvedilol no se vio influida por el tratamiento concomitante con espirolactona, la diferencia en la presión entre los pacientes tratados con carvedilol y aquellos que recibieron placebo desapareció más rápido en pacientes tratados con espirolactona que en aquellos que no la recibieron.

Se produjeron menos efectos adversos serios en los pacientes tratados con carvedilol con respecto a los medicados con placebo, independientemente de la utilización de espirolactona. En el grupo que no recibió espirolactona hubo menos interrupciones por efectos adversos en el grupo carvedilol que en el placebo, pero en los que recibieron espirolactona, hubo más suspensiones en el grupo carvedilol que en el de placebo.

Los pacientes tratados con carvedilol experimentaron con mayor frecuencia síntomas relacionados con los efectos alfabloqueante y betabloqueante, pero menos frecuentemente síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad. Los pacientes tratados con espirolactona tuvieron menos síntomas de IC que los que no la recibieron, pero esto fue independiente del tratamiento con carvedilol.

Discusión

Varios estudios sugirieron que el tratamiento previo con espirolactona podría tener una influencia importante sobre la magnitud de la activación simpática y de esta manera podría modificar el beneficio producido por el bloqueo betaadrenérgico en pacientes con IC. El tratamiento previo con espirolactona también podría influir la seguridad del bloqueo beta subsiguiente.

Sin embargo, los resultados de este estudio indican que el tratamiento previo con espirolactona no modifica la eficacia ni la seguridad del carvedilol en pacientes con IC grave. La importancia y la magnitud del efecto del carvedilol sobre el riesgo de muerte o sobre el riesgo combinado de muerte o internación fueron similares independientemente del tratamiento con espirolactona desde el inicio del estudio. Además, el tipo y la frecuencia de los efectos adversos también fueron similares entre los que recibieron espirolactona, en comparación con los que no la recibieron. Específicamente, cuando se corrigió por el efecto placebo, los pacientes que recibieron carvedilol y espirolactona no tuvieron más probabilidades de experimentar hipotensión o hiperpotasemia y no tuvieron más probabilidades de informar deterioro de la IC que los que recibieron carvedilol solo.

Los hallazgos de este estudio se deben interpretar teniendo en consideración que los pacientes no fueron aleatorizados a espirolactona, pero la recibieron de acuerdo con el criterio de sus médicos tratantes. Los pacientes que recibieron espirolactona parecieron tener IC más avanzada que los que no la recibieron, pero tales pacientes no mostraron peor pronóstico, posiblemente debido a los beneficios de esta droga en la supervivencia. Sin embargo, el hecho de que los pacientes tratados con espirolactona tuvieran IC más avanzada aumenta la probabilidad de que estos hallazgos fueran influidos por la gravedad de la enfermedad, como también por su tratamiento simultáneo.

Conclusiones

En opinión de los autores estos hallazgos tienen repercusiones importantes para los pacientes con IC grave. Si bien existe una fuerte indicación en la prescripción de betabloqueantes en pacientes con IC, algunos médicos no han seguido las recomendaciones actuales de su utilización en pacientes con síntomas graves basándose en el temor no justificado de que tales pacientes puedan no tener una

respuesta positiva al tratamiento o tal vez experimentar intolerancia.

No obstante, de acuerdo con el presente estudio, el objetivo del tratamiento a largo plazo en pacientes con IC grave debería ser adicionar ambas clases de drogas a tales pacientes. Sin embargo, ni la presente investigación ni el estudio RALES evaluaron qué agente (carvedilol o espirolactona) se debería indicar en primer lugar en este tipo de pacientes.

Además, aunque la magnitud de los beneficios en la supervivencia informados con espirolactona y carvedilol en la IC grave parecen ser similares, el análisis actual demuestra que la supervivencia de pacientes medicados con espirolactona permanece baja, que su utilización no obvia la necesidad de tratamiento adicional que interfiera con los efectos adversos de la activación simpática, y que el agregado de carvedilol al régimen de tratamiento de esos pacientes produce una disminución mayor en el riesgo de muerte y es bien tolerado.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/047/06201001.htm

12 - Farmacocinética y Biodisponibilidad de la Rosuvastatina, un Nuevo Inhibidor de la 3-Hidroxi-3-Metilglutaril-Coenzima A Reductasa

Nezasa K, Takao A, Kimura K y colaboradores

Developmental Research Laboratories, Shionogi and Co., Ltd, Toyonaka, Japón

[*Pharmacokinetics and Disposition of Rosuvastatin, a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, in Rat*]

Xenobiotica 32(8):715-727, 2002

Los resultados de este estudio señalan que la rosuvastatina se distribuye selectivamente en el hígado y se excreta en la bilis como un compuesto no modificado; existe poca evidencia de que interactúe con los sistemas P-450.

La rosuvastatina es un nuevo y potente inhibidor de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa que es la enzima limitante en la biosíntesis del colesterol. Los estudios *in vitro* mostraron que la rosuvastatina tiene una altísima potencia inhibitoria de la síntesis del colesterol en los hepatocitos de las ratas, en comparación con otras estatinas. En un estudio clínico la rosuvastatina provocó descensos del colesterol más efectivamente que la atorvastatina. Este estudio describe la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la rosuvastatina tras una única administración en ratas.

Material y métodos

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley de ambos sexos, un grupo en ayunas y otro no, y se les administró atorvastatina radiomarcada con ¹⁴C en una solución administrada por intubación oral y en solución intravenosa para el estudio de dosificación. Posteriormente se extrajeron muestras de sangre seriadas de la vena caudal y los animales se sacrificaron por desangramiento. Los siguientes tejidos y órganos se recogieron para la determinación de radiactividad: plasma, sangre, cerebro, cerebelo, médula espinal, glándula hipófisis, globo ocular, glándula harderiana, tiroides, glándula mandibular, timo, corazón, pulmón, hígado, riñón, glándula suprarrenal, bazo, páncreas, tejido graso perihepático, grasa magra, músculo esquelético, piel, médula ósea, nódulo linfático mesentérico, aorta, testículo, epididimo y próstata. Posteriormente fueron sometidos a pruebas radioautográficas

a fin de medir la radiactividad corporal total, de la excreción urinaria, fecal y biliar, la circulación enterohepática, radiactividad plasmática y la tisular específica.

Resultados

Tras la administración oral de ^{14}C -rosuvastatina a 1, 5 y 25 mg/kg, la radiactividad plasmática alcanzó niveles máximos dentro de 1.5 hora. La $\text{C}_{\text{máx}}$ fue marcadamente baja y determinada como 16.7, 42.1 y 656 ng eq/ml. Las áreas bajo la curva (AUC) en el plasma tras la administración oral de las dosis citadas fueron 88.4, 599 y 8 440 ng eq/ml, respectivamente. Tras la administración intravenosa de rosuvastatina, el AUC de la radiactividad plasmática fue calculada en 3 100 ng eq.h/ml.

En las ratas en ayunas, la radiactividad plasmática alcanzó la concentración máxima de 99.5 ng eq/ml a las 0.25 horas posteriores a la administración y el AUC se determinó en 849 ng eq.h/ml. Esto indica que el nivel plasmático de radiactividad fue afectado por la ingesta de alimentos.

En las ratas hembras la $\text{C}_{\text{máx}}$ de la radiactividad plasmática fue 47.2 ng eq/ml y el AUC de 658 ng eq.h/ml, valores similares a los encontrados en las ratas macho.

Distribución radiactiva tisular

Las concentraciones radiactivas máximas se observaron a los 15 minutos en el hígado, a las 4 horas en la glándula harteriana, tejido graso, piel, testículos y epidídimo y a las 1.5 horas en otros tejidos. A las 48 horas posteriores a la dosis las relaciones de las concentraciones radiactivas hepáticas respecto de las del plasma se estimaron entre 8 y 25, las concentraciones radiactivas en la mayor parte de los otros tejidos fueron similares o menores que las del plasma. A las 120 horas posteriores a la administración, la radiactividad sólo fue detectada en el hígado. Las concentraciones obtenidas en el cerebro, glándula hipófisis, médula espinal, globo ocular, tiroides, médula ósea y aorta fueron menores al límite de detección de las muestras.

Radioautografía corporal total

A los 15 minutos posteriores a la administración se observaron altos niveles de radiactividad en el hígado y en el sistema gastrointestinal. Desde las 1.5 a las 4 horas los niveles elevados de radiactividad se observaron solamente en la bilis y en el contenido gastrointestinal. A las 24 horas se detectaron niveles únicamente en el contenido intestinal. A través de todos los períodos solamente el hígado presentó radiactividad.

Excreción

La excreción de la radiactividad fue de $0.4 \pm 0.1\%$ de la dosis en la orina y del $98 \pm 0.3\%$ en las heces tras 168 horas de la administración. La recuperación total fue del $98 \pm 0.3\%$ en las 168 horas posteriores a la dosis. Los resultados mostraron que el 20% de la dosis (40% de la radiactividad en la bilis) se reabsorbió y la mayor parte de las moléculas radiactivas reabsorbidas se excretaron en la bilis nuevamente (circuito enterohepático).

Perfil cuantitativo metabólico

En el plasma, el compuesto inmodificado fue cerca del 35% de la radiactividad plasmática a 1.5 hora tras la administración oral y este porcentaje decreció con el tiempo. El metabolito plasmático más importante fue un derivado del ácido pentenoico y su porcentaje aumentó con el tiempo. En el hígado, el compuesto inmodificado representó alrededor de 60% a 70% de la radiactividad hepática 1.5 hora después de la administración y este valor disminuyó a menos del 30% 4 horas después de la dosis. En la bilis, el compuesto inmodificado representó el 88.3% de la radiactividad biliar y el 87.5% de la radiactividad fecal.

Discusión

Según los autores, los resultados indican que la rosuvastatina se absorbe rápidamente del intestino delgado con un perfil farmacocinético de radiactividad claramente no lineal por sobre el rango de dosis. Además se comprobó que el tiempo

de vaciado gástrico de la rosuvastatina disminuyó en condiciones de ayuno y la absorción más rápida de la rosuvastatina radiomarcada tuvo lugar en las ratas en ayunas comparadas con las que no estaban en ayunas. La distribución tisular estudiada demostró que la extracción hepática del fármaco fue alta y que principalmente se excreta en la bilis como droga inmodificada. Tomando estos datos es posible que la extracción hepática y la excreción biliar de la rosuvastatina pueda saturarse en caso de altas dosis o ayuno. El estudio también demostró que la droga absorbida se excreta a través de la bilis por las heces.

Asimismo se mostró que la rosuvastatina absorbida se distribuye selectivamente en el hígado. Se informó que otros inhibidores selectivos de la HMG-CoA reductasa se distribuyen también a nivel hepático, como fluvastatina, pravastatina y otras. También se informó que los sistemas de transporte mediados por traslocadores, o *carriers*, participan en la captación hepática de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y la rosuvastatina también parece compartir este sistema de transporte.

Existe poca información de que la rosuvastatina se metabolice a través de la oxidación del sistema enzimático citocromo P-450 ya que en la bilis y las heces se detectó una gran cantidad de droga inmodificada. Recientemente se informó la existencia de interacciones medicamentosas entre distintas estatinas y sustratos o inhibidores del citocromo, pero la rosuvastatina aparentemente presenta un bajo potencial para las interacciones en este nivel.

 Información adicional en www.siiisalud.com/dato/dato039/04913016.htm

13 - Efecto de la Espironolactona sobre la Función del Endotelio en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Abiose AK, Mansoor GA, Barry MB y colaboradores

Division of Cardiology, Creighton University School of Medicine, Omaha, EE.UU.

[Effect of Spironolactone on Endothelial Function in Patients with Congestive Heart Failure on Conventional Medical Therapy]

American Journal of Cardiology 93(12):1564-1566, Jun 2004

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina el agregado de espironolactona mejora significativamente la vasodilatación mediada por el flujo.

La supresión de la aldosterona por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la insuficiencia cardíaca es moderada, variable y no sostenida. Además, tanto la angiotensina II como la aldosterona se reactivan en muchos enfermos durante la inhibición enzimática prolongada, un fenómeno que se conoce como «escape de aldosterona». Aunque muchos efectos de esta situación se conocen bastante bien, poco se sabe en relación con la acción endotelial del bloqueo de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Los estudios experimentales sugieren que la aldosterona inhibe la actividad del óxido nítrico (ON); el agregado de espironolactona a los IECA en modelos murinos normaliza la relajación mediada por ON. En pacientes con ICC tratados con IECA, la terapia con espironolactona modula el equilibrio entre la formación de ON y anión superóxido y aumenta la biodisponibilidad de ON, fenómenos que sugieren mejor función del endotelio mediante una mayor liberación del vasodilatador.

En este estudio los autores analizan prospectivamente el efecto del bloqueo de la aldosterona sobre la función endotelial, determinada por la reactividad de la arteria braquial en pacientes con ICC tratados con terapia médica óptima.

Se incluyeron 20 enfermos con ICC (12 hombres) clínicamente estables durante 3 meses como mínimo antes del estudio. Presentaban signos clínicos, radiológicos y ecocardiográficos de ICC avanzada (clases III o IV de la clasificación de la *New York Heart Association*). Se excluyeron sujetos fumadores; con hipertensión grave (presión arterial por encima de 180/100 mm Hg); con insuficiencia renal (creatinina en suero superior a 2.5 mg/dl); con hipercalcemia o hipocalcemia y con hiperpotasemia (potasio en suero mayor de 5.5 mEq/l). Tampoco se incluyeron pacientes con ICC secundaria a valvulopatía. La ingesta rutinaria de nitratos se interrumpió al menos 24 horas antes del estudio ultrasonográfico.

Se obtuvieron imágenes longitudinales 2 a 10 cm por encima del codo. El manguito de presión se insufló 50 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica durante 5 minutos y luego se aflojó. Se obtuvieron imágenes durante la hiperemia de la arteria braquial continuamente durante 30 segundos antes y 60 segundos después. La prueba se realizó en reposo y 3 a 4 minutos después de la administración de 400 µg de nitroglicerina sublingual. La dilatación mediada por el flujo se calculó como el porcentaje de aumento en el diámetro con la hiperemia reactiva en comparación con el diámetro basal. Cada sujeto constituyó su propio control.

La fracción de eyección promedio fue de 24%, según la ecocardiografía o ventriculografía izquierda. En caso de discrepancia importante entre ambos estudios se empleó angiografía con radionucleidos. El 75% de los pacientes tenían enfermedad cardíaca isquémica en función de los hallazgos de la cateterización realizada con anterioridad. Ninguno era fumador actual. El diámetro aproximado en arteria braquial en pacientes con ICC fue de 4.1 mm y no se registraron cambios a las 4 y 8 semanas.

La dilatación mediada por el flujo mejoró de un valor basal de 5.5 en promedio a 9.3 mm aproximadamente, después de 4 semanas de tratamiento con espironolactona, y a 9 mm luego de 8 semanas. La vasodilatación mediada por nitroglicerina no mostró cambios significativos en ninguno de los momentos de evaluación. Todos los enfermos tuvieron mejoría en la vasodilatación mediada por el flujo al mes y el efecto fue sostenido a los 2 meses. Las mediciones fueron bastante reproducibles. En el análisis de variables múltiples, las modificaciones en la vasodilatación mediada por el flujo no se correlacionaron sustancialmente ni fueron anticipadas por el sexo, la fracción de eyección, la presencia de diabetes, enfermedad coronaria o tratamiento de la hiperlipidemia.

El hallazgo principal de la investigación es que la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria braquial mejoró significativamente en pacientes con ICC tratados óptimamente luego de 4 semanas de terapia con espironolactona. La mejoría se observó a las 4 semanas y se mantuvo a los 2 meses de tratamiento. En cambio, no se observaron modificaciones en la vasodilatación no dependiente del endotelio.

Los autores recuerdan que la vasodilatación dependiente del endotelio está alterada en sujetos con ICC; en ellos mejora con el tratamiento con IECA. Sin embargo, se vio que el agregado de antagonistas de aldosterona –espironolactona y, más recientemente, eplerenona– mejora la supervivencia de estos pacientes. A pesar del pequeño número de enfermos evaluados, el estudio actual confirma los beneficios de estos fármacos, concluyen los autores.

14 - Reducción de los Niveles Elevados de Colesterol Asociados con la Juventud y la Mayor Educación

Hellenius ML, Nilsson P, Elofsson S y colaboradores

Family Medicine, Karolinska Institutet, Estocolmo; Department of Medicine, University Hospital, Malmö; Suecia

[Reduction of High Cholesterol Levels Associated with Younger Age and Longer Education in a Primary Health Care Programme for Cardiovascular Prevention]

Scandinavian Journal of Primary Health Care
23(2):75-81, Jun 2005

La disminución en los niveles de colesterol se asoció con la juventud y el mayor nivel de educación; por lo tanto, deberían mejorarse los esfuerzos dirigidos hacia los ancianos y las personas con menor nivel educativo.

Las condiciones sociales se asocian tanto a la distribución como a la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la influencia de los factores socioeconómicos sobre la capacidad de las personas para reducir los factores de riesgo cardiovascular no se estudiaron con profundidad. En la evaluación a 10 años del programa *Norsjö en Västerbotten* se observó que los grupos sociales menos privilegiados resultaron los más beneficiados con el programa de prevención.

El objetivo del presente estudio consistió en investigar la influencia de los factores socioeconómicos sobre los cambios en los niveles de lípidos entre hombres y mujeres, de 20 a 60 años, con dislipidemia, que ingresaron voluntariamente a un programa de pesquisa y prevención cardiovascular en un centro de atención primaria de la salud de un área urbana.

Material y métodos

Para el estudio se dispuso de información completa de 4 635 personas, 3 006 mujeres y 1 629 hombres. El programa se centralizó en intervenciones en el estilo de vida como mejorar la calidad de la alimentación, asesoramiento sobre ejercicio y control del estrés. Además, se brindó información referente al control del peso y a la preparación de alimentos. Del total de participantes, en 1 904 personas se obtuvo un registro del seguimiento, que fundamentalmente correspondió a los individuos con mayores factores de riesgo cardiovascular. El seguimiento promedio fue de 15 meses.

Se identificó un subgrupo de pacientes con aumento en los niveles de colesterol (> 6.5 mmol/l) o de los triglicéridos (> 2.3 mmol/l) y se los comparó con los integrantes sin alteraciones en los lípidos.

El éxito en la prevención se definió de acuerdo con el cambio en el perfil lipídico alcanzado durante el seguimiento. Si el nivel del colesterol fue < 6.5 mmol/l se consideró un grado de éxito bajo, si fue < 6.0 mmol/l, éxito medio, y como éxito alto, < 5.5 mmol/l. Respecto de los triglicéridos, los niveles < 2.3 mmol/l y < 1.7 mmol/l se los consideró como bajo y alto grado de éxito, respectivamente. Las personas que no alcanzaron esos objetivos se definieron como «sin éxito» en el tratamiento de la dislipidemia.

Los datos individuales sobre la edad y los factores de riesgo cardiovasculares se relacionaron con la información proveniente de los censos nacionales respecto de las condiciones de vida y los factores socioeconómicos: estado civil, educación, ocupación, ingresos mensuales y origen étnico (suecos o nacidos en el extranjero).

Resultados

En general, las personas con dislipidemia fueron de edad más avanzada (hombres: 6 a 8 años más; mujeres: 8 a 10 años más) y con menor nivel de educación que las personas normolipémicas. En los hombres, aquellos que presentaron

mayores niveles de colesterol, en general, eran casados o vivían en pareja y contaban con mayores ingresos mensuales que los varones normolipémicos. Una tendencia similar no significativa se observó para hombres con hipertrigliceridemia. Las mujeres con niveles de colesterol elevados con más frecuencia estaban casadas o vivían en pareja y tenían menos educación (< 9 años) que las mujeres normocolesterolémicas. Por el contrario, en las mujeres con hipertrigliceridemia se observó una menor proporción de casadas o que vivían en pareja, pero sí manifestaban menor nivel de educación que las mujeres con niveles normales de triglicéridos. No se observaron diferencias significativas entre las mujeres de acuerdo con sus ingresos mensuales respecto del nivel de lípidos sanguíneos. Las características étnicas no difirieron en forma significativa respecto de los niveles de lípidos en cada uno de los sexos.

En total, el 28% de los hombres indicó algún grado de éxito en la reducción de su nivel de colesterol y el 35% en el descenso en los niveles de triglicéridos, mientras que en las mujeres el éxito fue algo mayor, 31% y 43%, respectivamente. En general, el éxito en mayor grado se obtuvo entre hombres y mujeres que comenzaron con niveles medios y altos de lípidos, y los niveles promedios iniciales de colesterol y triglicéridos tendieron a ser mayores entre aquellos que no redujeron sus niveles lipídicos.

Los predictores significativos de éxito bajo, comparados con el grupo «sin éxito» para la reducción de la hipercolesterolemia, fueron la juventud –*odds ratio* (OR) de 0.97 para el incremento de la edad– y la mayor educación –OR de 0.47 para menos años educación (< 9 años)–. La misma tendencia se observó para alcanzar el éxito alto para la reducción de la hipercolesterolemia pero no fue significativo en el aspecto estadístico debido a los pocos integrantes en esta categoría. Los extranjeros indicaron mayor incidencia de éxito alto para la reducción de la hipercolesterolemia que los nacidos en Suecia. No se detectaron predictores de éxito para la reducción de la hipertrigliceridemia.

Discusión

Un hallazgo importante de este estudio señala que se alcanzó una reducción exitosa en los niveles de lípidos en una proporción considerable de participantes (entre 28% y 43%). La reducción de la hipercolesterolemia se asoció con la juventud y el mayor nivel de educación. La misma tendencia se observó en la reducción de la hipertrigliceridemia, aunque esta tendencia no fue significativa en el aspecto estadístico.

La tendencia en la disminución de la hipercolesterolemia fue similar en los tres grupos, pero el nivel estadístico significativo se alcanzó en la categoría de éxito bajo comparada con el grupo «sin éxito» luego de un seguimiento promedio de 15 meses. La interpretación de los autores es que las personas jóvenes con mayor nivel educativo son más propensas a adoptar un estilo de vida saludable y quizá presentan un sistema biológico más favorable para responder a los cambios en el estilo de vida. Los niveles de colesterol se incrementan con la edad, en especial en mujeres posmenopáusicas.

En general, el mayor grado de éxito se obtuvo entre hombres y mujeres que comenzaron con un nivel medio y alto de colesterol. Los niveles promedios iniciales de colesterol y triglicéridos tendieron a ser mayores en aquellos que no redujeron los niveles de lípidos. Sin embargo, como el riesgo se incrementa con la edad, incluso reducciones pequeñas son importantes en el aspecto clínico en una población con aumento progresivo del número de ancianos.

Según los autores, la reducción de la hipercolesterolemia en los extranjeros, comparados con las personas nacidas en el país, es interesante pero difícil de explicar. Tal vez se trató de un sesgo de selección de los inmigrantes participantes, también pudo corresponder a un mayor grado de aceptación de consejos sobre el estilo de vida por parte de esta población. La dieta recomendada con bajos niveles de grasas

y alta en vegetales y frutas pudo hacerlos recordar su país de origen y, de este modo, ser fácilmente aceptada.

Otro hallazgo del estudio señaló que la hipercolesterolemia en hombres fue más frecuente en casados o en quienes vivían en pareja o en los que contaban con mayor ingreso mensual que los que presentaban niveles de colesterol normales.

La hipercolesterolemia fue más frecuente en las mujeres casadas o que vivían en pareja y menos común en las que presentaban niveles elevados de triglicéridos comparadas con las mujeres normolipémicas. Sin embargo, el estado civil o el nivel de ingresos mensuales no se asoció con reducciones lipídicas en el seguimiento.

Limitaciones del estudio

En primer lugar, no hubo grupo control; segundo, el seguimiento se limitó en su mayor parte a personas con niveles altos de factores de riesgo en condiciones basales, lo cual pudo ocasionar que el fenómeno de regresión a la media haya sido importante en los cambios observados durante la evolución. Se perdieron algunos individuos cuyos niveles iniciales requirieron intervención y seguimiento, y la frecuencia de deserción varió entre el 30% y 40%, tanto en hombres como en mujeres. En tercer lugar, no fue posible evaluar el grado de aceptación de los cambios en el estilo de vida de algunos individuos; por último, no se registró la utilización de fármacos por parte de los participantes.

Conclusión

En este programa de pesquisa y prevención cardiovascular, llevado a cabo en un centro de atención primaria, la reducción exitosa en los niveles elevados de colesterol se asoció con la juventud y un nivel de educación más elevado. En este tipo de programas, dirigidos a la modificación del estilo de vida para reducir la incidencia de las enfermedades cardiovasculares, estas conclusiones estimulan la elaboración de estrategias para mejorar los esfuerzos dedicados a los ancianos y a las personas con menor nivel educativo.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/05d13011.htm

15 - Efectos de la Rosuvastatina en los Niveles Plasmáticos de la Dimetilarginina Asimétrica en Pacientes con Hipercolesterolemia

Lu TM, Ding YA, Leu HB y colaboradores

Division of Cardiology, Department of Medicine, Taipei Veterans Hospital; School of Medicine, National Yang-Ming University, Taiwán, República de China

[Effect of Rosuvastatin on Plasma Levels of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with Hypercholesterolemia]

American Journal of Cardiology 94(2):157-161, Jul 2004

El uso de rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia disminuye los niveles plasmáticos de dimetilarginina asimétrica y de esta manera mejora la función endotelial.

La dimetilarginina asimétrica (DAA), un inhibidor competitivo de la óxido nítrico (ON) sintetasa, es reconocida como un posible factor que contribuye a la disfunción endotelial. En pacientes que presentan factores de riesgo para aterosclerosis se observó una elevación de los niveles plasmáticos de DAA. Estudios recientes mostraron que esta elevación es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con patología renal terminal y un predictor de eventos coronarios agudos en hombres de mediana edad. También se encontró que niveles elevados de DAA pueden asociarse con mayores

efectos adversos luego de intervenciones coronarias percutáneas. Todos estos factores sugieren que la elevación de la DAA puede ser un nuevo factor de riesgo para aterosclerosis coronaria.

Como estudios recientes sugirieron que el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) puede aumentar las concentraciones de DAA, los autores diseñaron el presente estudio, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, con grupos placebo y control, para investigar la influencia de la terapia con estatinas en los niveles plasmáticos de DAA y, por lo tanto, en la restitución de una correcta función endotelial.

Métodos

Se incorporaron pacientes con niveles plasmáticos de colesterol mayores de 160 mg/dl y de triglicéridos menores de 350 mg/dl luego de una dieta inicial de 6 semanas de duración. Se dividió de manera aleatoria a los pacientes en dos grupos, el primero recibió tratamiento con 10 mg de rosuvastatina durante 6 semanas, mientras que el segundo recibió placebo.

Se realizaron pruebas de laboratorio al comienzo del estudio, y una vez finalizado, que incluyeron: DAA, L-arginina, 8 isoprostano (marcador de estrés oxidativo), homocisteína, proteína C-reactiva de alta sensibilidad, perfil lipídico, creatinina y glucosa plasmática. También se solicitó dimetil-arginina sintética, estereoisómero inactivo de la DAA. Luego se evaluó la función endotelial por medio de la medición de la vasodilatación mediada por el flujo sanguíneo y la mediada por nitroglicerina en la arteria braquial. Esta medición se realizó en 11 pacientes del grupo 1 y en 12 pacientes del grupo 2, también al comienzo y luego de finalizado el tratamiento. La medición se realizó por medio de ecografía modo B con transductor lineal, en una sección longitudinal de 2 a 15 cm sobre el codo. Se incrementó el flujo aumentando la presión por medio de un esfigmomanómetro a 200 mm Hg o a un valor de 20 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica del paciente durante 5 minutos. Se midió el flujo, mediante el cálculo del diámetro de la arteria braquial inmediatamente después de liberada la presión, al minuto y a los 15 minutos. Luego se administró nitroglicerina sublingual y se midió el flujo a los 5 minutos.

La vasodilatación dependiente del endotelio se expresó como el porcentaje relativo del aumento del diámetro durante la hiperemia y la vasodilatación independiente del endotelio, mediada por nitroglicerina, se expresó de manera análoga. Se compararon los resultados del tratamiento entre los dos grupos con diferentes métodos estadísticos y se realizó un análisis de regresión múltiple para evaluar la relación entre los cambios de los valores plasmáticos de DAA y otros factores de riesgo.

Resultados

El tratamiento llevó a reducción significativa de la concentración plasmática de colesterol total, LDLc y triglicéridos y a un aumento del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). En comparación con el grupo placebo, se observó disminución de la DAA y de la proteína C-reactiva, mientras que los niveles de 8 isoprostano y homocisteína continuaron iguales. En la población total la reducción de los niveles plasmáticos de DAA se correlacionó positivamente con los niveles de 8 isoprostano y homocisteína hallados al comienzo del estudio. Además, se encontraron correlaciones positivas entre los cambios en los niveles plasmáticos de DAA y los cambios en LDLc.

Luego de las seis semanas de tratamiento, el flujo arterial dependiente del endotelio en los pacientes que recibieron rosuvastatina mejoró significativamente, mientras que en los pacientes tratados con placebo permaneció igual. En contraste, la vasodilatación dependiente de la nitroglicerina permaneció sin cambios en ambos grupos. Los cambios en el flujo registrados se correlacionaron positivamente con las reducciones de los niveles de DAA y LDLc.

Discusión

Los autores consideran que en los pacientes con hipercolesterolemia los niveles de DAA están asociados con un aumento del estrés oxidativo. También indican que al disminuir los niveles de DAA por medio de una reducción de los niveles de LDLc se logre probablemente mejorar la función endotelial en pacientes con hipercolesterolemia tratados con rosuvastatina. La disminución en los niveles de DAA luego del tratamiento se correlacionó positivamente con los niveles iniciales de 8 isoprostano, lo que sugiere que el tratamiento con rosuvastatina en pacientes con hipercolesterolemia con un estrés oxidativo importante puede llevar a un descenso más pronunciado de los niveles de DAA.

El presente estudio presenta algunas limitaciones, según sus autores. En primer lugar, no se encontró correlación entre los valores basales de LDLc y DAA, en discordancia con estudios previos, lo que puede deberse a diferencias étnicas y a características demográficas. En segundo lugar, sólo a algunos pacientes se les realizó la evaluación de función endotelial, lo que pudo llevar a una desviación de los resultados. Finalmente, en contraste con los hallazgos de este estudio, estudios previos mostraron el tratamiento con otras estatinas exitoso para la disminución del LDLc pero no para DAA, lo cual puede deberse a características diferenciales de la población en estudio o a efectos específicos de la rosuvastatina. No obstante, los resultados de este estudio deberán ser corroborados por ulteriores investigaciones.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat041/05202015.htm



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