

## 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 - Relación entre Edad, Presión Arterial, Colesterol Sérico y Hábito de Fumar con Riesgo de Muerte por Cardiopatía Isquémica Típica y Atípica en las Cohortes Europeas del Seven Countries Study

Menotti A, Lanti M, Nedeljkovic S y colaboradores

Association for Cardiac Research, Roma, Italia

[The Relationship of Age, Blood Pressure, Serum Cholesterol and Smoking Habits with the Risk of Typical and Atypical Coronary Heart Disease Death in the European Cohorts of the Seven Countries Study]

International Journal of Cardiology 106(2):157-163, Ene 2006

*En personas mayores se pueden producir, con cierta frecuencia, manifestaciones atípicas de cardiopatía isquémica, como insuficiencia cardíaca, arritmias crónicas o bloqueos a distinto nivel, que no tendrían asociación significativa con los niveles previos de colesterol.*

El concepto de cardiopatía isquémica (CI) involucra una enfermedad cardíaca como consecuencia de la aterosclerosis de las arterias coronarias y sus complicaciones. Tradicionalmente, el diagnóstico de CI se realiza en presencia de una o más manifestaciones de enfermedad cardíaca, incluidas muerte súbita (MS), infarto de miocardio (IAM), angina de pecho y sus variaciones y otros eventos isquémicos. Sin embargo, con frecuencia, el diagnóstico también se efectúa en presencia de arritmias graves, bloqueos auriculoventriculares, bloqueos intraventriculares e insuficiencia cardíaca, cuando se pueden excluir otras etiologías, y si esas manifestaciones no son precedidas ni acompañadas de las manifestaciones típicas descritas previamente. Durante la historia natural de la CI, un paciente puede sufrir una o más de esas manifestaciones, o aun todas, y la asignación de la causa de muerte puede estar influida por la última condición que se manifestó.

Durante el seguimiento de los participantes del *Seven Countries Study* se obtuvo un registro completo con las causas de muerte en 10 de los 13 grupos europeos. En un total de 7 047 hombres, se produjeron 5 204 muertes, de las cuales 1 812 fueron atribuidas a CI. Sin embargo, dentro de esta amplia categoría de CI, los casos se clasificaron como «CI típica» y «CI atípica».

El propósito de este análisis fue estudiar la relación de la edad y de tres factores de riesgo mayores con esos dos criterios principales fatales. La hipótesis nula fue que esas relaciones no son diferentes.

#### Material y métodos

El análisis incluyó 10 grupos registrados entre 1959 y 1964 en 5 países europeos en el *Seven Countries Study* de enfermedades cardiovasculares (ECV), en el cual fue posible obtener un registro completo de mortalidad y causa de muerte durante un seguimiento de 35 años. Los 10 grupos estuvieron conformados por hombres de 40 a 59 años al momento de la inclusión, provenientes de poblaciones rurales de Finlandia (2 grupos), Italia (2 grupos), Grecia (2 grupos) y Serbia (ex Yugoslavia, 1 grupo). Otra muestra provino de Zutphen, una pequeña ciudad comercial en los Países Bajos; otro grupo se constituyó por integrantes de una gran cooperativa agroindustrial de Zrenjanin, Serbia, y otra por participantes provenientes de la Universidad de Belgrado, Serbia.

Los criterios principales de valoración se denominaron arbitrariamente CI típica y CI atípica. La CI típica incluyó eventos fatales clasificados como IAM o MS de probable origen coronario y otras muertes en las que se mencionaba la isquemia miocárdica. Se consideraron MS los casos de muerte inesperada que sucedieron dentro de las 2 horas del comienzo de los síntomas, luego de una exclusión razonable de otras causas posibles, como otras enfermedades cardíacas. La CI atípica incluyó eventos fatales manifestados como insuficiencia cardíaca crónica, arritmias crónicas o bloqueos cardíacos, sin antecedentes o mención de angina de pecho, IAM o isquemia aguda u otras cardiopatías con etiologías definidas.

Entre los motivos de exclusión prevalecieron la ECV de origen aterosclerótico (CI), enfermedades cerebrovasculares o vasculopatía periférica de cualquier gravedad) y los casos en que no se contaba con información referente a los factores de riesgo.

#### Resultados

La tendencia geográfica en la incidencia de CI típica disminuyó notablemente de norte a sur, con la excepción de Serbia, cuya incidencia fue mayor que la de Italia y cercana a la de los Países Bajos. La incidencia de muerte por CI atípica fue diferente y casi inversa, la mayor incidencia correspondió a Serbia. La proporción de muerte por CI atípica sobre todas las muertes por CI (típicas más atípicas) fue baja en Finlandia y aumentó de norte a sur. En general, se observó una relación inversa a través de las áreas geográficas en los eventos fatales entre CI típica y atípica.

En los cinco países, la edad promedio de muerte por CI típica fue más baja que para la CI atípica, con una diferencia en el promedio de edad, al momento del fallecimiento, de 4 años. Además, para la CI típica, la edad al deceso fue más baja donde la incidencia de mortalidad fue mayor.

La edad al ingreso fue significativamente mayor para aquellos que murieron de CI atípica que para los que murieron de CI típica. La edad produjo coeficientes sumamente significativos y un considerable índice de riesgo (HR) con intervalos de confianza que no incluyeron 1.00 en todas las áreas y para ambos tipos de muerte por CI. Sin embargo, los coeficientes para la edad fueron definitivamente mayores para la CI atípica que para la CI típica en todos los modelos.

Los coeficientes para presión arterial sistólica (PAS) fueron estadísticamente significativos tanto para CI típica como atípica en todos los modelos, con intervalos de confianza que no incluyeron 1.00. Los coeficientes para colesterol sérico en modelos para muertes por CI típica fueron positivos y estadísticamente significativos, tanto en el norte como en el sur y en el grupo total. Los coeficientes para colesterol sérico en modelos de CI atípica fueron pequeños e inversos y estadísticamente significativos en los grupos del sur y en el grupo total.

Los coeficientes para hábito de fumar fueron positivos y estadísticamente significativos en todos los modelos, excepto para CI atípica en el norte, donde fue inverso con intervalos de confianza que incluyeron 1.00.

El coeficiente de la edad fue mayor para CI atípica que para CI típica y la diferencia fue estadísticamente significativa. Los coeficientes para PAS y colesterol fueron mayores en el modelo de CI típica que en el modelo de CI atípica. El coeficiente para tabaquismo fue mayor para la CI atípica, pero no alcanzó significado estadístico.

Las relaciones dosis-respuesta para edad y colesterol sérico fueron totalmente diferentes entre la CI típica y atípica, mientras que para PAS y tabaquismo fueron sólo levemente diferentes. En particular, el riesgo relativo al incremento en los niveles séricos de colesterol divergió entre CI típica y atípica. El

riesgo del aumento de la edad fue mayor para las edades más bajas al ingreso pero similar para las edades mayores al ingreso.

### Discusión

La incidencia de muerte debida a CI típica fue mayor en el norte de Europa y menor en el sur, y sucedió lo inverso para la CI atípica. La edad, la PAS y el hábito de fumar fueron predictores poderosos para CI típica y atípica, aunque la relación con la edad fue definitivamente más fuerte para la CI atípica.

El principal hallazgo de este estudio señala que el nivel de colesterol sérico fue un predictor importante para casos fatales de CI típica pero no para CI atípica. La razón para este hallazgo no se conoce y no se puede excluir un error metodológico debido a que parte de los casos de CI atípica pueden haber sido mal clasificados.

Otra característica de la CI atípica fue la mayor edad a la muerte en comparación con los eventos de la CI típica. Esto puede sugerir que la historia natural de la CI atípica evoluciona más lentamente y es más común en hombres ancianos que al ingreso no tienen niveles elevados de colesterol. La edad también tuvo una asociación más estrecha con las muertes por CI atípica que por CI típica.

Se observó un marcado incremento en los niveles de colesterol sérico en Serbia durante el período de seguimiento y en el exceso documentado en la incidencia de muertes por CI. Este fenómeno se puede deber a un cambio en los niveles de colesterol en la población completa, pero esto no niega la posibilidad de un riesgo extra para muerte por CI atípica para aquellos cuyos niveles basales de colesterol fueran más bajos. En un análisis previo que utilizó los 16 grupos del *Seven Countries Study*, con un seguimiento de 25 años, los autores llegaron a conclusiones similares con una relación nula del colesterol con las muertes por CI atípica.

Un hallazgo similar, aunque basado en un enfoque diferente, es la falta de correlación entre el colesterol sérico y los casos de insuficiencia cardíaca observada en el estudio Framingham.

### Conclusiones

El análisis de este estudio sugiere que la muerte como consecuencia de una enfermedad cardíaca, manifestada solamente como insuficiencia cardíaca o arritmias crónicas o bloqueos, sucede, en promedio, en personas mayores que aquellas con CI típica. Por otro lado, se encontró que no tiene asociación significativa con los niveles previos de colesterol sérico y puede representar una enfermedad distinta, la cual puede no ser necesariamente clasificada como CI.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06314005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06314005.htm)

## 4 - Factores Socioeconómicos y Enfermedad Cardiovascular. A Propósito de la Confección de Guías de Prevención

Colomina M

Comité de Epidemiología y Prevención de la Federación Argentina de Cardiología

[Factores Socioeconómicos y Enfermedad Cardiovascular. A Propósito de la Confección de Guías de Prevención]

Revista de la Federación Argentina de Cardiología  
34(2):235-248, Abr 2005

---

*Con el fin de evitar la «epidemia» cardiovascular esperada para 2020, es fundamental contar en los próximos años con datos propios acerca de la relación entre los factores socioeconómicos y la enfermedad cardiovascular.*

---

Los factores socioeconómicos (FSE) forman parte de un grupo heterogéneo de factores, entre los cuales se incluyen estrés, depresión y otros trastornos de la personalidad llamados genéricamente factores psicosociales (FPS), e integran la amplia base de la pirámide de factores de riesgo cardiovascular. Existe una relación inversa entre FSE y mortalidad global, que se extiende a la morbilidad cardiovascular, principalmente coronaria.

El estudio *Interheart* sitúa los FPS en el tercer lugar en la génesis del infarto agudo de miocardio, por encima de la hipertensión arterial y la diabetes.

El autor considera que los FSE forman un complejo con identidad suficiente para ser reconocido como un tópico aparte dentro de una temática que podría redefinirse como factores psicosocioeconómicos. La población de nivel socioeconómico más bajo muere más tempranamente que la de mayores recursos.

Padecimientos como estrés crónico, ansiedad y depresión serían la resultante y a la vez el nexo entre las condiciones de desigualdad socioeconómica y muchos de los padecimientos sumamente prevalentes en los estratos sociales más bajos.


Las hipótesis fisiopatológicas serían una insuficiencia del sistema nervioso parasimpático en respuesta a factores estresantes sociales que ligarían los FSE con mayor mortalidad y morbilidad, la alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, la alteración de la biología molecular de células «clave» y mecanismos socioambientales que actúan desde la niñez temprana promoviendo patrones conductuales y psicosociales más adversos.

La evidencia actual se sustenta en estudios generados mayoritariamente en países desarrollados y la información proveniente de países subdesarrollados es demasiado escasa para producir conclusiones valaderas.

### Antecedentes en las guías

El autor opina que la cardiología preventiva, al hacer omisión de los FSE, ha incurrido en un sistemático sesgo en la elaboración de consensos, tablas e índices de riesgo.

La guía británica no incluye los FSE como factores de riesgo y no provee recomendaciones al respecto. La guía europea de 1998 menciona los factores psicosociales como elementos estresantes ambientales y patrones de comportamiento interactuantes en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular (ECV) y frecuentemente coexistentes con condiciones socioeconómicas desfavorables. Sólo contempla la asistencia psicológica y psiquiátrica (para ansiedad y depresión) como parte de la prevención secundaria y tendiente a superar conductas y estados como el hábito de fumar y la obesidad. La actualización del 3<sup>th</sup> *Joint Task Force* de la *European Society of Cardiology* de 2003 reconoce el carácter independiente de los factores psicosociales, pero no individualiza en tópico aparte los factores socioeconómicos. La *Task Force* N° 3 (*Getting results: who, where, and how?*) de la 33<sup>a</sup> Conferencia de Bethesda (*Preventive Cardiology: how can we do better?*)

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

plantea la necesidad de programas de promoción y educación sanitaria en escuelas, lugares de trabajo y comunidades específicas, entre otros, pero no enfoca la cuestión socioeconómica ni le da ningún tratamiento especial. El proyecto SCORE no hace mención de los FSE. La reciente revisión de la *American Heart Association* (AHA) tampoco aborda el tema. Lo mismo sucede con las Guías Prácticas de la Fundación Interamericana del Corazón (IAHF) en Prevención Primaria y Secundaria, Uso de AAS y Enfermedad Cardiovascular (ECV) en la Mujer, publicadas en 2003.

El autor opina que los FSE cumplen los criterios para demostrar asociación epidemiológica con la ECV. Existe suficiente información de una relación inversa entre ECV y algunos indicadores de nivel socioeconómico (INS): nivel de educación, clase ocupacional, nivel de ingresos, patrimonio, escaso poder de decisión laboral, conflictos en el área laboral, desocupación crónica, aislamiento social, ausencia de apoyo afectivo, residencia en lugares carenciados y falta de vivienda. Los grupos sociales más vulnerables son los menos proclives a recibir las recomendaciones y cuidados provenientes de las guías.

De manera un tanto paradójica, la mayor parte de la información sobre FSE proviene de estudios epidemiológicos de los países del primer mundo. Se observa que la mortalidad es mayor en las personas de clase ocupacional y nivel de educación más bajos, tanto en hombres como en mujeres.

En los llamados países en desarrollo las muertes por causa cardiovascular tienden a ocurrir una o dos décadas antes que en los países occidentales; cerca de la mitad se produce antes de los 70 años mientras que sólo un quinto ocurre antes de esta edad en los occidentales. En los países desarrollados la diferencia promedio en la expectativa de vida entre los polos sociales es de 10 años.

Para 2020 se espera un incremento descomunal en la mortalidad por causa cardiovascular en los países en desarrollo, que pasaría del 25% al 40% de la mortalidad global tomando en cuenta 1990 como punto de partida.

#### **FSE como determinantes de enfermedad vascular**

Si se lograra comprobar que el bajo peso al nacer es realmente un factor de riesgo, las condiciones de pobreza en los países en vías de desarrollo hasta hace pocos años podrían contribuir a explicar el rápido aumento actual de la enfermedad coronaria. Los denominados «nuevos» factores de riesgo coronario, como la hiperhomocisteinemia, no tienen el peso suficiente como para ser posibles causantes de diferencias o tendencias entre países, y no cabe esperar que tengan más que un papel complementario en los cambios observados en los países en vías de desarrollo.

Los promedios de expectativa de vida del Reino Unido están cercanos a los diez años de ventaja para las clases más pudientes, equidistantes entre el promedio de la Unión Europea (7 años) y de EE.UU. (14 años). La probabilidad de morir en el primer año de vida para un niño nacido en zonas carenciadas duplica la de uno nacido en zonas más ricas.

Un caso llamativo y a la vez emblemático es el fenómeno del incremento de mortalidad por todas las causas en Rusia en la década del '90. Este incremento no afectó a todos los grupos sociales por igual, ya que fue nulo en los de mayor nivel educativo (universitario). Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer siguieron el mismo patrón. El trasfondo socioeconómico (pérdida del apoyo social por el ingreso en la economía de mercado) explicaría este fenómeno.

Se ha establecido que la privación social incrementó la posibilidad de internación por insuficiencia cardíaca congestiva, independientemente de la gravedad de la patología y la adhesión al régimen con diuréticos.

En el estudio WISE se incluyeron 743 mujeres y se encontró que las categorías bajas se asociaban con mayor cantidad de factores de riesgo coronario. Los bajos ingresos también mostraron ser predictores independientes de mortalidad por todas las causas.

#### **Clase y raza**

Los conceptos de genética, raza y etnia con frecuencia se confunden. Los factores genéticos son importantes para la salud pero sólo representan una parte pequeña de un cuadro mucho más complejo. Existen pocas diferencias entre las razas en lo que respecta a los genes que afectan la salud. Las diferencias étnicas se deben más a factores históricos, culturales y socioeconómicos que a su vez influyen sobre el estilo de vida y el acceso a la protección de la salud. Tratar de explicar en términos raciales las diferencias en promedios de mortalidad prematura, morbilidad y discapacidad es una forma de minimizar la importancia de las condiciones socioeconómicas en la salud.

Los EE.UU. son la nación menos equitativa de todas las industrializadas, el ingreso promedio de los blancos es 10 veces superior al de los negros. El 27% de los negros vive en la pobreza (*versus* el 11% de los blancos) y además tienen una expectativa de vida 7 años menor y más altos promedios de ECV.

Con datos provenientes del *National Center for Primary Care*, las autoridades sanitarias estadounidenses reconocieron recientemente que podrían haberse evitado cerca de 900 000 muertes en individuos de raza negra con medidas tendientes a disminuir la desigualdad; cinco veces más de lo que lograron salvar las nuevas tecnologías y tratamientos.

#### **FSE en la decisión clínica y sanitaria**

En los países periféricos, los médicos en general priorizan la práctica privada como fuente de ingresos, lo cual les impide interactuar con las políticas de salud pública. Además, la sumatoria de la deficiencia en la educación continua de posgrado, el llamado «efecto 10-90» (el 90% de la inversión en investigación se destina a un 10% de las enfermedades más frecuentes) y la limitación en las fuentes nativas de financiación para investigación, entre otras causas, hacen que los FSE determinantes de salud estén relegados en importancia (cuando no ausentes) en la toma de decisiones en la práctica cotidiana.

#### **Perspectivas de superación**

A principios de la década de 1970, Julian Tudor Hart definió la «ley de cuidado inverso» como el hecho de que la disponibilidad de buena atención médica varía inversamente con la necesidad de la población atendida.

La medicina como práctica científica y la medicina como práctica social deben ser un continuo. «La restricción de las herramientas médicas a la prescripción incesante de fármacos o procedimientos de alta tecnología resulta una limitación imperdonable para el ejercicio de la medicina en estos lugares y en estos tiempos.» Pero este postulado resultará insuficiente si no se propone un cambio en el paradigma médico actual desde la comunidad médica y sus investigadores (o, al menos, sus sectores de vanguardia). Este cambio debería basarse en la crítica y superación de las estructuras socioeconómicas imperantes a escala universal.

Datos oficiales indican que a principios de 2004 existían en la Argentina más de 1 800 000 personas dependientes de planes de ayuda social, lo que significa el 18.9% de los hogares, y casi promedia el 50% en el Norte carenciado. El promedio de «planes» por cada 100 trabajadores registrados era de 50 para el país pero alcanzaba a 443 para la provincia de Formosa y 285 para la del Chaco.

En la actualidad casi cinco millones de trabajadores no tienen derechos laborales ni seguridad social en el país. Con relación al tercer trimestre de 2004, hay 200 000 trabajadores en negro más, en total, 48.9% de la masa trabajadora.

La epidemiología se ha vuelto, a lo largo de los años, una de las disciplinas más alejadas de la conciencia cotidiana de salud. El secreto de la epidemiología es la transparencia y la confianza de poner en común lo que se sabe y lo que no se sabe. Su función básica es actuar con un enfoque poblacional y darle a la «causa» un sentido práctico.

La cardiología preventiva se apoya fuertemente en la medicina basada en la evidencia en todo lo atinente a factores «biológicos», pero casi ha hecho omisión de los factores psicosociales y de los socioeconómicos.

Las ECV contribuyeron a un tercio de las muertes globales en 1999, y el 78% de ellas se produjo en países de medianos y bajos ingresos, donde en 2010 se espera que sean la primera causa de muerte.

### Conclusiones

Producir información propia mediante investigaciones regionales, con intervenciones socioeducativas, laborales y psicológicas, con participación comunitaria y financiación oficial será fundamental en los próximos años; antes de que la catástrofe esperada para 2020 sea una realidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06209003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06209003.htm)

## 5 - Beneficio Temprano en el Tratamiento Intensivo con Estatinas: ¿Podrían ser los Efectos Pleiotrópicos?

Ray K, Cannon C

Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[*Early Time to Benefit with Intensive Statin Treatment: Could It Be the Pleiotropic Effects?*]

**American Journal of Cardiology** 96(5 Supl. 1):54-60, Sep 2005

*Los pacientes que logran los niveles más bajos de colesterol y de proteína C-reactiva poco después de iniciado el tratamiento con estatinas son los que presentan menor riesgo de eventos coronarios.*

Las estatinas inhiben la síntesis de colesterol y reducen la concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). El efecto se observa de 1 a 2 semanas después de comenzado el tratamiento y la magnitud del descenso está relacionada con la potencia de la droga. Además, las estatinas bloquean la HMG-CoA reductasa en células endoteliales, en células de músculo liso vascular y en células inflamatorias (macrófagos y monocitos), con lo cual se inhiben importantes vías de señalización intracelular. En experimentos *in vitro*, en estudios en animales y en trabajos clínicos, dichas acciones pleiotrópicas se observan en el transcurso de horas luego de la ingesta de las estatinas y, en ocasiones, dependen de las dosis. Por lo tanto, señalan los autores, además del efecto sobre el LDLc, las estatinas bloquean rápidamente numerosos procesos patológicos involucrados en la patogenia de los síndromes coronarios agudos. El estudio *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22* (PROVE IT-TIMI 22) mostró que en el transcurso de aproximadamente 2 años de seguimiento, la administración de 80 mg de atorvastatina se asoció con reducción sustancial de eventos cardiovasculares, en comparación con la terapia estándar con 40 mg de pravastatina. Además, el beneficio parece producirse más temprano. En este trabajo se determina el comienzo de acción de dicho efecto favorable y se analizan los posibles mecanismos involucrados.

### Estudio PROVE IT-TIMI 22

En la investigación se incluyeron 4 162 pacientes con una concentración de colesterol en plasma < 240 mg/dl, internados por eventos coronarios agudos en los 10 días anteriores. Los enfermos presentaban infarto agudo de miocardio (IAM) con

elevación del segmento ST, IAM sin elevación del ST o angina inestable de alto riesgo. En los pacientes tratados con anterioridad con estatinas, los niveles de colesterol total debían ser < 200 mg/dl. Los participantes fueron aleatoriamente asignados a recibir 80 mg de atorvastatina o 40 mg de pravastatina por día y gatifloxacina, o placebo, en un diseño a doble ciego. Los pacientes fueron seguidos, en promedio, por 24 meses; el criterio principal de valoración estuvo compuesto por la mortalidad por todas las causas, el IAM, la angina inestable documentada que demandó una nueva internación, la necesidad de revascularización coronaria y el accidente cerebrovascular.

Las curvas de Kaplan-Meier se separaron a partir de los 30 días, con un beneficio a favor del grupo asignado a 80 mg por día de atorvastatina. El efecto favorable se hizo más notorio aun con el transcurso del tiempo. La separación neta de ambas curvas se produjo hacia los 4 meses ( $p = 0.03$ ) y el fenómeno continuó a lo largo de todo el período de seguimiento de 2 años, de manera tal que en los pacientes tratados con atorvastatina se produjo una disminución del 16% en el criterio principal de valoración.

Los resultados sugieren que el beneficio asociado con la terapia intensiva (en comparación con el tratamiento estándar) persiste más allá del período agudo en los pacientes más estables.

### LDLc e inflamación

La atorvastatina, en dosis de 80 mg por día, se asoció con un descenso más importante en la concentración de LDLc tanto a los 30 días como a los 4 meses ( $p < 0.001$  para cada momento de valoración). Asimismo, este tratamiento redujo significativamente los niveles de proteína C-reactiva (PCR), en comparación con pravastatina, en todos los períodos.

A los 30 días, el cuartil más alto de LDLc se asoció con mayor riesgo de muerte cardiovascular o de IAM con respecto al cuartil más bajo (riesgo relativo [RR] de 1.7) aun después de ajustar por otros factores de riesgo, entre ellos la PCR. Lo mismo se registró en asociación con esta última variable (RR de 1.7). El riesgo más bajo se observó en los pacientes que lograron bajos niveles tanto de LDLc como de PCR; lo contrario ocurrió en quienes mostraron niveles elevados de ambos parámetros. El resultado más favorable se logró con el tratamiento con 80 mg de atorvastatina.

### Discusión

Las observaciones del PROVE IT-TIMI 22 indican que el tratamiento intensivo con 80 mg de atorvastatina se acompaña de beneficios clínicos desde los primeros 30 días de la terapia; los efectos resultan significativos a partir del cuarto mes (siempre en comparación con otra estatina, en este caso pravastatina en dosis de 40 mg). Los resultados no coinciden con los de investigaciones anteriores (A to Z) posiblemente por diferencias en el diseño de los estudios y fundamentalmente en el porcentaje de enfermos sometidos a revascularización. No obstante, también cabe la posibilidad de que las diferencias obedezcan a la diferente acción antiinflamatoria de las diversas estatinas. De hecho, en el PROVE IT-TIMI 22, la administración de 80 mg diarios de atorvastatina se asoció con un descenso más importante de los niveles de PCR, ya desde los primeros 30 días de terapia. Se sabe que este marcador aumenta después de los eventos coronarios agudos y que disminuye gradualmente con el tiempo. No obstante, en la investigación mencionada se demostró claramente que el descenso de la PCR puede modularse con la dosis de la estatina.

En opinión de los autores es menos probable que la disminución del LDLc sea responsable de los beneficios tempranos del tratamiento; en estudios realizados con otras drogas se vio que el efecto favorable asociado con la disminución del LDLc puede tornarse manifiesto recién a los 5



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

años de comenzada la terapia. Por otra parte, en estudios de prevención secundaria con estatinas en pacientes con enfermedad coronaria estable, el beneficio se observó entre 1 y 2 años después. Por lo tanto, los resultados sugieren que los efectos positivos que se observan tempranamente no tienen que ver con la reducción de los niveles de LDLc. El hecho de que el beneficio sea aun más importante en pacientes con eventos coronarios agudos, en comparación con sujetos con enfermedad estable, también sugiere que la terapia temprana con estatinas ejercería un importante efecto estabilizador de las placas de ateroma.

En los estudios de prevención primaria, la evolución favorable que se observa en los pacientes tratados con estatinas no se explica enteramente por la reducción de los factores tradicionales de riesgo y por el descenso del LDLc. Esta observación se confirmó recientemente en estudios de ultrasonografía intravascular, en los cuales se constató que los niveles de PCR se correlacionaban fuertemente con la progresión de la aterosclerosis. De hecho, en sujetos con coronariopatía estable, el beneficio más importante se observó en quienes lograron las cifras más bajas de LDLc y de PCR.

### Inflamación y síndromes coronarios agudos

Estos síndromes son consecuencia de un proceso difuso que afecta la vasculatura coronaria en su totalidad. Si bien la revascularización mecánica puede mejorar la evolución de la lesión específicamente involucrada, la recidiva de los eventos puede reflejar la progresión o inestabilidad de la enfermedad. Es por ello que cada vez se reconoce más la importancia de la «estabilización de las placas vulnerables o del paciente vulnerable» como finalidad de cualquier terapia en este contexto. Los efectos rápidos de las estatinas sobre la inflamación, función endotelial y coagulación son particularmente importantes en los pacientes con síndromes coronarios agudos, en quienes ejercerían una modulación no relacionada directamente con el perfil lipídico. Como se mencionó, la inhibición de la HMG-CoA reductasa en células vasculares se asocia con la disminución de varias proteínas de señalización, isoprenoides, involucradas en la inflamación. Por su parte, el gen de dicha enzima se expresa en exceso en macrófagos de lesiones ateroscleróticas humanas y este fenómeno avala la utilización de estatinas en la regulación de la inflamación, directamente en células vasculares. Es razonable asumir que las estatinas más potentes tendrán mayor acción antiinflamatoria; en este sentido, varios estudios que se están realizando actualmente tienen por objetivo comparar la terapia intensiva con estatinas y el tratamiento con dosis estándar en pacientes con enfermedad coronaria estable. No obstante, la información disponible hasta la fecha sugiere que cuanto mayor la reducción en LDLc y PCR, los beneficios clínicos serán más rápidos y más notables.

### Conclusión

El beneficio de las estatinas a largo plazo obedece a su acción sobre el perfil lipídico y también a efectos no relacionados con este mecanismo. En individuos con síndrome coronario agudo, los efectos favorables que se producen rápidamente después de iniciada la terapia parecen obedecer esencialmente a una reducción en la concentración de PCR. La investigación futura brindará mayor información en este sentido, concluyen los especialistas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06213001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06213001.htm)

## 6 - Disfunción Circulatoria Coronaria en la Resistencia a la Insulina, Deterioro de la Tolerancia a la Glucosa y Diabetes Mellitus Tipo 2

Prior JO, Quiñones MJ, Hernández Pampaloni M y colaboradores

Departments of Molecular and Medical Pharmacology and Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, EE.UU.

*[Coronary Circulatory Dysfunction in Insulin Resistance, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes Mellitus]*

**Circulation** 111(18):2291-2298, May 2005

*Descripción de la lesión vascular progresiva que aparece en la resistencia a la insulina y en la intolerancia a los carbohidratos; la importancia de prevenir la diabetes mellitus y el síndrome metabólico.*

La alteración en la reactividad endotelial coronaria es una de las primeras manifestaciones de la enfermedad vascular y, a la vez, un elemento clave en la génesis de la aterosclerosis. La mortalidad cardiovascular asociada al deterioro en la tolerancia a la glucosa (DTG) es el doble de la observada en las personas con tolerancia a la glucosa normal, se incrementa 2 a 3 veces en la diabetes mellitus (DBT) tipo 2 y todavía es más alta si la DBT se asocia con hipertensión arterial (HTA).

Según los autores, las alteraciones en la circulación coronaria son paralelas a la gravedad de la resistencia a la insulina (RI) y a la intolerancia a los carbohidratos en la progresión a la DBT tipo 2. Para confirmar esta hipótesis, investigaron el flujo sanguíneo miocárdico (FSM) mediante la utilización de tomografía por emisión de positrones y evaluaron la función circulatoria coronaria en mexicano-estadounidenses no fumadores, tanto en personas insulinosensibles (IS) como insulinoresistentes (IR), con DTG o DBT tipo 2 con HTA asociada o sin ella.

### Material y métodos

Se incluyeron 174 pacientes mexicano-estadounidenses. A los participantes sin antecedentes de DBT se les realizó una curva de tolerancia oral a la glucosa con medición de glucemia e insulina. La tolerancia a la glucosa se clasificó de acuerdo con la *American Diabetes Association*: se consideró DTG si la glucemia en ayunas varió entre 6.11 y 7 mmol/l y la glucemia a las 2 horas entre 7.7 y 11.10 mmol/l; se realizó el diagnóstico de DBT si la glucemia en ayunas fue > 7 mmol/l o a las 2 horas > 11.10 mmol/l. A los individuos no diabéticos se les midió la sensibilidad periférica a la insulina mediante el clampeo euglucémico-hiperinsulinémico modificado. Se consideró individuos IS cuando la velocidad de infusión de glucosa fue > 7.5 mg/kg/min, e IR si fue < 4 mg/kg/min.

De los 174 individuos, 14 se rehusaron a participar en el estudio y 40 fueron excluidos. Los 120 restantes se asignaron a 5 grupos: (1) grupo IS (n = 19), sin factores de riesgo coronario y sensibilidad a la insulina normal, (2) grupo IR (n = 47), sin factores de riesgo coronario y tolerancia normal a los carbohidratos, (3) grupo DTG (n = 25), (4) grupo DBT sin HTA (n = 21), y (5) grupo DBT con HTA (grupo HTN, n = 8). El valor de corte de presión arterial se estableció en 135/80 mm Hg.

Las comparaciones de los grupos se realizaron mediante la utilización del índice HOMA (*homeostasis model assessment*) de resistencia a la insulina.

Para determinar el FSM mediante tomografía por emisión de positrones se utilizó como trazador amoníaco marcado en el nitrógeno 13. Se midió el FSM inicial durante la prueba presora del frío (PPF) y durante la vasodilatación farmacológica con adenosina o dipiridamol. En 6 PPF y en 11 pruebas de hiperemia, las alteraciones en las imágenes debido a

movimientos del paciente, los efectos adversos a la adenosina o al dipiridamol y la mala calidad de las imágenes imposibilitaron la realización del estudio o su análisis en reposo.

## Resultados

Participaron más pacientes con DBT que IS, IR y con DTG. Los individuos con RI, DTG y DBT mostraron mayor índice de masa corporal (IMC) que los IS. La frecuencia de eliminación de glucosa determinada mediante el clampeo euglucémico fue, en promedio, 73% y 63% más baja en la RI y la DTG, respectivamente, que en el grupo IS, y no se midió en los individuos con DBT. El nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) fue menor en los individuos con DTG y DBT que en los IS e IR. Por último, el nivel de triglicéridos (TG) plasmáticos fue mayor en los grupos de RI, DTG y DBT que en el grupo IS.

La PPF y la infusión de dipiridamol o adenosina aumentaron en forma significativa la presión arterial en todos los grupos con excepción de los pacientes con DBT, en quienes descendió durante la vasodilatación farmacológica.

El análisis visual y cuantitativo de la perfusión miocárdica mostró distribución homogénea del FSM. En los participantes de este estudio, la falta de defectos de flujo avaló la ausencia de estenosis coronaria significativa. En reposo, el FSM fue mayor en el grupo HTN que en el resto, y se observó una tendencia hacia un mayor valor en el grupo IR que en el IS. El análisis multivariado identificó el doble producto de presión arterial sistólica y frecuencia cardíaca como el único determinante independiente de FSM en reposo. La normalización del FSM por el trabajo miocárdico suprimió las diferencias en la estimación de flujo del grupo HTN en comparación con el resto y entre los grupos IR e IS.

La vasodilatación farmacológica aumentó el FSM en todos los grupos, aunque el incremento tendió a ser menor en los dos grupos con DBT. La reserva miocárdica de flujo, medida como la relación del FSM entre hiperemia y reposo se observó significativamente reducida en los pacientes con DBT comparados con el grupo IS. El FSM ajustado por edad fue mayor en el grupo IS y declinó progresivamente desde los grupos IR normoglucémicos a los hiperglucémicos. Durante la hiperemia en los pacientes con DBT y normotensos, el FSM fue significativamente menor que en el grupo DTG pero mayor que en los pacientes con DBT e HTA. De este modo, la tendencia a una declinación progresiva del FSM durante la hiperemia desde el grupo IS al hipertensivo alcanzó significación estadística. En el análisis multivariado sólo la glucemia en ayunas y el HDLc fueron predictores independientes del FSM durante la hiperemia.

La PPF aumentó el FSM en el grupo IS; por el contrario, las respuestas individuales de flujo en los otros grupos variaron entre el aumento, la persistencia y la disminución.

En el análisis multivariado, el FSM dependió del IMC y se observaron diferencias significativas entre los grupos, relacionadas con el sexo y la edad.

## Discusión

Los mexicano-estadounidenses muestran una prevalencia elevada de RI, síndrome metabólico y DBT. Los principales hallazgos de este estudio señalaron: (1) la presencia de circulación coronaria funcional anormal en todo el espectro de la RI, y (2) la progresión de esta alteración funcional con la intolerancia a los carbohidratos.

En presencia de RI que lleva a DBT, esta alteración involucra principalmente una respuesta de flujo a la PPF. En presencia de DBT tipo 2 también se observó reducción de la capacidad vasodilatadora total (CVT) que tendió a agravarse con la HTA. Al ajustar por edad, sexo, IMC y FSM en reposo, el FSM durante la hiperemia y en respuesta a la PPF difirió entre los grupos de IR, con una tendencia estadísticamente progresiva a la declinación. Estos datos sugieren que la lesión vascular se encuentra presente aun cuando la RI sea la única alteración, e incluso en ausencia de factores de riesgo coronarios tradicionales, y se agrava al aparecer la intolerancia a los carbohidratos.

En la circulación coronaria normal, el aumento del trabajo miocárdico producido por la PPF se asocia con un incremento proporcional del flujo coronario. Sin embargo, en los individuos con RI, a pesar del incremento comparable en el doble producto, el FSM no se incrementó o aun disminuyó.

Se informó que la DBT se asocia con deterioro de la función tanto en los vasos de conducción como de resistencia. En este estudio, la alteración en la función vasomotora no sólo se limitó a la DBT sino que también se observó en individuos con RI normoglucémica. El presente estudio demuestra un deterioro progresivo de la función circulatoria coronaria con la intolerancia gradual a los carbohidratos. En las etapas iniciales de la resistencia normoglucémica, el deterioro afecta a la función vasomotora dependiente del endotelio que tiende a agravar progresivamente con los estadios más graves de RI y, por último, reduce la CVT, incluida la función circulatoria coronaria dependiente del endotelio y de las células musculares lisas en los estadios hiperglucémicos de la DBT. La mayor pérdida en el flujo dependiente del endotelio apareció con la RI sola, tendió a agravarse con el DTG y la DBT, y se extendió a una mayor disminución en presencia de HTA.

El mecanismo subyacente más interesante para explicar el deterioro progresivo en la circulación coronaria desde los estadios normoglucémicos a los hiperglucémicos de la RI sería una disminución de la disponibilidad de óxido nítrico, ya sea como descenso de la producción, el aumento de la inactivación o ambos. El análisis multivariado en este estudio indicó que el HDLc y los TG son predictores independientes de la respuesta al flujo durante la PPF. Además, el HDLc bajo y el aumento de los TG aparecen tempranamente en la RI.

La respuesta de FSM a la adenosina y al dipiridamol refleja la CVT. En todo el espectro de la RI, esta CVT disminuyó en presencia de DBT, y se mantuvo luego de ajustar por la edad de los pacientes. La disminución de la CVT en la DBT tipo 2 puede reflejar una alteración funcional del endotelio, de las células musculares lisas o de ambos.

## Conclusiones

La respuesta vasomotora coronaria a la PPF, que se relaciona estrechamente con el endotelio, fue anormal en la RI en ausencia de los factores de riesgo coronarios tradicionales, empeoró en presencia de intolerancia a los carbohidratos y tendió a deteriorarse aun más con la DBT y la HTA. El HDLc y los TG son predictores de esta respuesta. La CVT permanece normal hasta el inicio de la DBT. La glucemia en ayunas y el HDLc determinan esta respuesta. Según los autores, se necesitan estudios longitudinales para comprender la secuencia natural de eventos que llevan a una función circulatoria coronaria anormal en individuos en riesgo de padecer DBT tipo 2. No obstante, estos resultados manifiestan la lesión vascular progresiva que se produce en la RI y en la intolerancia a los carbohidratos, y destacan la necesidad de prevenir la aparición de DBT y de síndrome metabólico.



Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat047/06214012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06214012.htm)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):

otros autores, especialidades en que se clasifican, etc.

## 7 - ¿Es Posible Predecir en Forma Confiable la Mortalidad a Largo Plazo Después de la Prueba de Ejercicio? Validación Externa

Hesse B, Morise A, Pothier C y colaboradores

Departments of Cardiology, Cardiothoracic Surgery, Epidemiology and Biostatistics, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EE.UU.

[Can We Reliably Predict Long-Term Mortality after Exercise Testing? An External Validation]

**American Heart Journal** 150(2):307-314, Ago 2005

*Aunque el valor pronóstico de la prueba de ejercicio se reconoce ampliamente, deberían considerarse además numerosas variables habituales en los exámenes de rutina.*

En la actualidad se reconoce el valor pronóstico de la prueba de ejercicio en una cinta sinfín, sobre todo cuando se tienen en cuenta otras variables clínicas. Numerosos grupos propusieron modelos multivariados para efectuar el pronóstico a corto y largo plazo, pero algunos resultan demasiado simples y la omisión sistemática de algunas importantes variables pronósticas podría dificultar la evaluación precisa del riesgo en pacientes particulares. En este trabajo los autores se propusieron desarrollar y validar un modelo complejo para evaluar el riesgo de mortalidad a largo plazo de los pacientes sometidos a la prueba de ejercicio.

### Métodos

La cohorte de derivación agrupó 46 047 pacientes adultos con enfermedad coronaria sospechada o conocida que fueron enviados a la Cleveland Clinic Foundation entre septiembre de 1990 y diciembre de 2002 para realizar una prueba de ejercicio en cinta, limitada por la sintomatología.

En el momento de la evaluación se entrevistó a los pacientes y se obtuvo información acerca de los síntomas, medicación, factores de riesgo coronario, antecedentes de eventos cardíacos y procedimientos previos. La hipertensión arterial se definió como una presión sistólica superior a 140 mm Hg o una presión diastólica de más de 90 mm Hg en reposo, o el tratamiento con medicación antihipertensiva. La existencia de diabetes mellitus (DM) se confirmó sobre la base de la entrevista, los antecedentes y el empleo de hipoglucemiantes orales o insulina.

Se llevó a cabo la prueba de ejercicio sobre la cinta de acuerdo con los protocolos de Bruce y de Bruce modificado. En cada etapa se registraron los síntomas, la frecuencia y el ritmo cardíaco, la presión arterial, la carga de trabajo en equivalentes metabólicos (MET) y las características del segmento ST en el electrocardiograma (ECG).

La cohorte de validación externa provino de un grupo de pacientes que realizaron la prueba de ejercicio en la West Virginia University entre mayo de 1995 y febrero de 2001. Los datos clínicos y del ejercicio se recabaron en forma similar que para la cohorte de derivación. La prueba sobre la cinta se llevó a cabo de acuerdo con los protocolos de Cornell o de Bruce.

En ambas cohortes, el criterio de valoración primario fue la mortalidad por todas las causas. La muerte fue determinada por los *Social Security Death Master Files*. Los pacientes que realizaron la prueba de ejercicio en la Cleveland Clinic y en la West Virginia University se consideraron parte del grupo de derivación o de validación externa, respectivamente.

Para la obtención del modelo se analizaron finalmente 16 variables de los participantes elegidas en forma prospectiva y de acuerdo con el criterio de los investigadores. Se incluyeron las características demográficas, los factores de riesgo, los antecedentes cardíacos y algunas variables basales y durante el ejercicio. Se estableció la capacidad de ejercicio en MET luego de ajustar por edad y sexo. También se evaluaron las características del segmento ST en el ECG.

Teniendo en cuenta todas estas variables, los autores desarrollaron un modelo de riesgos paramétrico, complejo, que se utilizó para estimar el riesgo de muerte absoluto en diferentes momentos en la cohorte de validación. La prueba estadística definitiva para todo modelo de predicción es su capacidad de predecir el riesgo absoluto en una cohorte totalmente externa. Por lo tanto, para la validación del modelo se comprobó su validez externa en la población de la cohorte de West Virginia utilizando tres enfoques: calibración, discriminación y análisis del riesgo residual.

### Resultados

Las cohortes de derivación y validación estuvieron compuestas por 46 047 y 4 981 pacientes, respectivamente. Se comprobaron marcadas diferencias entre ambos grupos en cuanto a las características basales y las variables durante el ejercicio.

Durante 7 años de seguimiento se produjeron 3 173 fallecimientos (7%) en la cohorte de derivación. Se desarrolló un modelo de dos fases (temprana y tardía) donde el impacto de un factor específico sobre el riesgo variaba en el tiempo en función del momento en que dicha variable se incorporaba. Los factores de riesgo considerados ejercieron distinta influencia sobre el desenlace clínico. Por ejemplo, la DM tratada con insulina tuvo un impacto más pronunciado en la fase tardía.

Durante los primeros 288 días posteriores a la realización de la prueba de ejercicio, el riesgo total se vio determinado por el de la fase temprana; luego, el desenlace clínico se vio afectado principalmente por el riesgo de la fase tardía.

En tanto, en el grupo de validación externa a lo largo de 5 años de seguimiento se produjeron 180 muertes (4%). En general, hubo una tendencia a la subestimación del riesgo. Tanto en los pacientes añosos como en los más jóvenes el riesgo predicho se halló en buena concordancia con el riesgo observado. También concordaron perfectamente las tasas de mortalidad predicha y real a 5 años en hombres, mujeres, pacientes diabéticos tratados con insulina, individuos con segmento ST anormal durante el ejercicio y en los pacientes con antecedentes de revascularización y sin ellos.

En los modelos que tuvieron en cuenta el resto de las covariables, sólo la presión arterial sistólica y los antecedentes de DM insulino dependiente representaron un riesgo adicional durante la fase temprana. Durante la fase tardía no hubo factores suplementarios de predicción de riesgo.

Los modelos que emplearon la capacidad funcional como una variable continua (MET máxima) en la cohorte de validación externa sobrestimaron el riesgo de mortalidad en forma sistemática. Por lo tanto, el modelo final incorporó una capacidad funcional subóptima como variable dicotómica.

### Discusión

En este estudio, los autores desarrollaron y validaron en forma externa un modelo sobre los factores de riesgo de muerte a largo plazo de los pacientes sometidos a una prueba de ejercicio para la evaluación de enfermedad coronaria conocida o sospechada.

A pesar de las sustanciales diferencias en las características basales entre ambas cohortes, el modelo de predicción elaborado sobre la cohorte de derivación fue efectivo para predecir el riesgo absoluto de muerte relacionado con el tiempo en la cohorte de validación externa. Este modelo de predicción se basó en variables estándar que son fáciles de obtener y, en general, componentes de rutina de las pruebas cardiovasculares de ejercicio habituales.

Diversos investigadores se refirieron a la importancia pronóstica de las pruebas de estrés, e identificaron distintas variables relacionadas con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Numerosos modelos fueron propuestos para predecir el desenlace clínico en los pacientes con enfermedad coronaria sospechada o documentada, y se emplean con frecuencia para la implementación de intervenciones diagnósticas o terapéuticas. Tales modelos son simples y, por lo tanto, resultan atractivos.

No obstante, se observó que cuando se analiza un fenómeno complejo como la mortalidad de los pacientes cardiovasculares, los modelos simples pueden subestimar el riesgo en quienes se hallan en mayor peligro. Por otra parte, el actual desarrollo tecnológico facilita el empleo de modelos más complejos. Tanto la sobrestimación como la subestimación del riesgo podrían tener efectos negativos sobre la toma de decisiones de profesionales y pacientes, lo que resultaría en el deterioro de las estrategias de salud pública y en la adjudicación inapropiada de los recursos sanitarios. Es interesante observar que un modelo que considere la capacidad funcional como variable continua puede sobrestimar el riesgo.

Los autores desarrollaron un sofisticado sistema de predicción de la mortalidad, sobre la base de distintas variables clínicas y de ejercicio físico fácilmente obtenibles en un grupo de pacientes sometidos a una prueba ambulatoria de ejercicio. La validación del modelo fue posible mediante el análisis de un grupo de pacientes totalmente externo, con lo que su exactitud quedó demostrada. En teoría, brinda la posibilidad de realizar una evaluación del riesgo cuantitativa y precisa, y podría contribuir a que la asistencia sanitaria a los pacientes se realice en un modo efectivo y rentable.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06215000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06215000.htm)

## 8 - Actualización sobre Obesidad

Haslam D

National Obesity Forum, Watton Place Clinic, Watton-at-Stone, Reino Unido

[Obesity]

**Lancet** 366(9492):1197-1209, Oct 2005

*El exceso de peso es, en todo el mundo, el sexto factor de riesgo para otras enfermedades. La prevalencia es sustancial en niños y adultos, un fenómeno que deberá revertirse en los próximos años.*

Desde tiempos remotos se sabe que la obesidad es una enfermedad asociada con múltiples patologías. Las consecuencias son de suma importancia, no sólo para el enfermo, sino también para la sociedad, en virtud de los gastos que ocasiona. El número de muertes atribuibles a la obesidad es considerable en muchas partes del mundo, e incluso se considera que en diversos países superará al tabaquismo como causa evitable de enfermedad y muerte prematura.

Sin embargo, el verdadero reconocimiento de la obesidad y del sobrepeso en términos de salud sólo lleva unos 10 años; con anterioridad, la ciencia médica prestaba mayor atención a otros problemas, entre ellos la desnutrición y las enfermedades infecciosas. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera anormal un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m<sup>2</sup> o mayor, y se habla de obesidad cuando este parámetro supera los 30 kg/m<sup>2</sup>. El riesgo de presentar diabetes, hipertensión y dislipidemia se incrementa considerablemente cuando el IMC se eleva por encima de 21 kg/m<sup>2</sup>. Diversas investigaciones epidemiológicas mostraron que la única región en la cual la obesidad no es frecuente es el África subsahariana; en cambio, la prevalencia es alta en Sudáfrica, especialmente entre mujeres de menores recursos.

En todos los grupos etarios y en todo el mundo las mujeres tienen un IMC promedio más elevado que los hombres e índices más elevados de obesidad, por razones biológicas.

### Expectativa de vida

Se vio que la obesidad disminuye la expectativa de vida en alrededor de 7 años, hacia los 40 años. Sin embargo, por ahora no se confirmó si la pérdida intencional de peso en sujetos obesos prolonga la vida y reduce los riesgos. No obstante, algunos datos preliminares indican una reducción del 30% al 40% en la mortalidad relacionada con diabetes en asociación con la pérdida moderada de peso (menos del 10% del peso corporal).

### Enfermedad asociada con exceso de peso en adultos

Las enfermedades más frecuentemente relacionadas con el sobrepeso son la cardiovascular, la diabetes y algunos tumores, fundamentalmente en personas de sexo femenino. No obstante, la influencia desfavorable es más notoria en ciertas regiones, por ejemplo en Europa oriental y en América latina. Sin embargo, en países de Asia las consecuencias son alarmantes si se tienen en cuenta los bajos índices de obesidad.

### Distribución de las grasas

Muchas de las enfermedades asociadas con la obesidad se reflejan en el denominado síndrome metabólico, definido originariamente por la OMS sobre la base de resistencia a la insulina y otros hallazgos de obesidad, o en función de los criterios norteamericanos: 3 de 5 hallazgos: aumento de la circunferencia de cintura, hipertrigliceridemia, descenso del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad, hiperglucemia e hipertensión. El punto de corte para la circunferencia de cintura difiere según la población analizada; en la actualidad, la *International Diabetes Federation* propuso un sistema universal en el cual una circunferencia de cintura específica según la raza representaría el primer requisito para definir el síndrome.

Actualmente se estima que alrededor del 30% de las personas de edad intermedia en la mayoría de los países desarrollados presentan anomalías compatibles con el síndrome metabólico. Hacia la séptima década de la vida la frecuencia llega hasta un 60%. La resistencia a la insulina aparece cuando se deposita grasa en el interior de las células y por los productos que liberan las células adiposas expandidas. Entre ellos cabe mencionar las citoquinas, tales como las interleuquinas (IL) 1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Este último, además, suprime la secreción de adiponectina, un agente que aumenta la sensibilidad a la insulina y que se secreta menos a medida que la masa de tejido adiposo se incrementa. La infiltración de tejido pancreático con células adiposas colabora con la declinación funcional de las células de los islotes, asociada con la edad. De esta forma, la masa de células beta se torna incapaz de mantener las demandas elevadas de insulina por el estado de resistencia a la insulina; aparece entonces intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2.

La obesidad abdominal acentúa el problema en virtud del elevado flujo de ácidos grasos, citoquinas y hormonas en la circulación portal al hígado. Como consecuencia, se compromete el metabolismo hepático normal: hay incremento de la síntesis de apolipoproteína B y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y mayor liberación de insulina en la circulación general. Las citoquinas en tejidos periféricos con mayor contenido de grasa también reducen la sensibilidad a la insulina. Por su parte, los lípidos promueven proliferación de los *vasa vasorum* de la capa media arterial y apoptosis de los macrófagos de la media, con mayor liberación aun de citoquinas.

### Hipertensión

Los pacientes con obesidad tienen hasta 5 veces más riesgo de presentar hipertensión y se estima que casi las dos terceras partes de los casos de hipertensión están asociados con exceso de peso. Estudios transversales mostraron que más del 85% de tales casos se presentan en individuos con IMC de más de 25 kg/m<sup>2</sup>. Esta asociación obedece fundamentalmente a la liberación de angiotensinógeno por parte de las células



adiposas, al mayor volumen sanguíneo y al aumento de la masa corporal. Además, la más elevada viscosidad sanguínea está promovida por la liberación de profibrinógeno y del inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

Las dietas destinadas a aumentar el peso se acompañan independientemente de elevación de la presión arterial. Los ácidos grasos de la dieta, especialmente los saturados, inducen una elevación de la presión arterial sistólica y diastólica. Lo mismo ocurre con la hipercolesterolemia. Las dietas densas desde el punto de vista energético, ricas en grasas y azúcares refinados, inducen aumento de peso; la menor densidad energética se logra a través de dietas ricas en frutas y vegetales. De hecho, el estudio *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) sugirió que se puede disminuir la presión arterial independientemente de los cambios en el peso corporal, en especial en personas con hipertensión. La calidad de la dieta es entonces un aspecto de máxima importancia en este sentido.

#### **Enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular**

En la medida en que el IMC se eleva por encima de 21 kg/m<sup>2</sup> aumenta la posibilidad de aparición de dislipidemia; hay incremento de la concentración de partículas densas protrombóticas de baja densidad (LDL). Esta modificación se asocia con una elevación sustancial del riesgo de enfermedad coronaria, fenómeno aun más notorio si se reduce simultáneamente la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y si aumentan los triglicéridos. El efecto deletéreo de los ácidos grasos saturados y de los ácidos trans se acentúa por la falta de ácidos grasos n-3 de cadena larga que ejercen acciones más favorables sobre la síntesis de prostanoïdes, sobre la función celular y sobre la trombosis. Asimismo, se sabe que existe una interacción entre la obesidad abdominal y otros factores que influyen en la aparición de síndrome metabólico. En el 70% de las mujeres con obesidad e hipertensión se produce hipertrofia del ventrículo izquierdo; alrededor del 14% de los casos de insuficiencia cardíaca en pacientes de sexo femenino (11% en hombres) es atribuible a la obesidad, probablemente por la combinación de hipertensión, dislipidemia, diabetes, aumento de la masa grasa y de la masa ventricular, disfunción endotelial y aterosclerosis. La investigación epidemiológica demostró que la pérdida de peso mejora el perfil de lípidos así como la hipertensión.

#### **Diabetes**

Existe una relación muy fuerte entre diabetes y obesidad: alrededor del 90% de los individuos que presentan diabetes tienen un IMC superior a 23 kg/m<sup>2</sup>. Por su parte, el riesgo parece mayor cuando el aumento del peso se produce en los primeros años de la vida, especialmente durante la niñez, en personas con antecedente familiar de diabetes, con obesidad abdominal y en hijos de madres que presentaron diabetes gestacional.

#### **Señales de control metabólico en la vida fetal y en la primera infancia**

En Asia se registran las cifras más elevadas de incidencia de diabetes, aun en pacientes con IMC muy bajo. Por otra parte, en las regiones más pobres de la India, el 14% de los adultos tiene diabetes y el 18% presenta intolerancia a la glucosa. Se considera que estos últimos tienen una probabilidad anual del 11% de presentar diabetes en el transcurso de 5 años. Estas diferencias étnicas parecen atribuibles a generaciones sucesivas de trastornos nutricionales durante la vida fetal y posnatal en combinación con un reciente incremento rápido del peso corporal durante la niñez. Estas anomalías parecen predisponer a un estado de resistencia a la insulina y al síndrome metabólico. En modelos experimentales se vio que la alimentación materna inadecuada se acompaña de cambios importantes en el tejido hepático y pancreático de la descendencia, con alteraciones en la expresión de varias vías metabólicas y diferencias importantes en la expectativa de vida. Sin embargo, la aparición de diabetes parece evitable en personas blancas y asiáticas mediante pequeños descensos en

el peso corporal, con cambios en la dieta y con ejercicio moderado.

#### **Efectos respiratorios**

El incremento de peso puede afectar considerablemente a las personas con trastornos respiratorios. Si bien aún no se comprende con exactitud la influencia de la obesidad sobre la obstrucción bronquial, no existen dudas de que los pacientes con sobrepeso y asma tienen una evolución más desfavorable. Por otra parte, la patología puede hacerse clínicamente manifiesta sólo después de que el peso aumenta. El incremento de tejido graso alrededor del cuello puede ser causa de apnea del sueño, trastorno que puede ocasionar hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión resistente a fármacos, accidente cerebrovascular y arritmias. No obstante, el principal problema asociado con la apnea del sueño está representado por el mayor riesgo de sufrir accidentes durante el día a causa de la somnolencia.

#### **Cáncer y otros trastornos**

Se considera que la obesidad es una de las causas conocidas y evitables más importantes de cáncer. Alrededor del 10% de todas las muertes por cáncer entre los no fumadores es atribuible a la obesidad. La OMS estimó que el sobrepeso y la falta de actividad son responsables de un porcentaje sustancial de cánceres de mama, colon, endometrio, riñón y esófago, por mecanismos que aún no se conocen con precisión. El reflujo ácido tal vez contribuya con la aparición de cáncer de esófago y, por su parte, el cáncer de colon se relacionó con hiperinsulinemia. Los tumores de mama parecen asociarse con alteraciones en los niveles de estrógenos libres en mujeres posmenopáusicas obesas, por la conversión periférica de hormonas sexuales en el tejido adiposo por acción de la aromatasa en combinación con un descenso en la concentración de globulinas de unión a hormonas sexuales. Probablemente estos cambios también expliquen la mayor probabilidad de cáncer de endometrio y de próstata.

El exceso de estrógenos también interfiere con la regulación del eje hipotalámico, con lo cual se compromete la función reproductora normal; aparecen ciclos anovulatorios e irregulares. Cuanto más importante es la obesidad, mayor resulta el efecto sobre la función ovárica; se considera que la obesidad es responsable del 6% de los casos de infertilidad primaria. En hombres, el trastorno del peso es causa de impotencia e infertilidad; la obesidad abdominal representa un factor de riesgo particular.

En las mujeres es habitual que las alteraciones en la concentración de hormonas sexuales se acompañen de hirsutismo y de síndrome de ovario poliquístico, el cual se caracteriza por resistencia a la insulina y producción de andrógenos. Dicho síndrome mejora con la pérdida de peso y con la modificación de la dieta en combinación con tratamientos destinados a reducir el estado de resistencia a la insulina. Los cambios hormonales relacionados con la obesidad también afectan la gestación: se incrementa el riesgo de preeclampsia, de diabetes gestacional y de complicaciones durante el trabajo de parto. Por su parte, los recién nacidos tienen mayor probabilidad de presentar defectos del tubo neural.

La obesidad se acompaña de dolor en la cadera y rodillas; sin embargo, el compromiso de las articulaciones carpometacarpianas requiere la participación de factores metabólicos adicionales, entre ellos hiperuricemia y gota, hallazgos frecuentes en personas con sobrepeso y con síndrome metabólico.

La prevalencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) está en aumento en los países industrializados, como un componente más de la epidemia de obesidad. Es posible que se transforme en una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática terminal, ya que es común la progresión desde enfermedad benigna a cirrosis, hipertensión portal y carcinoma hepatocelular. Los cambios histológicos que se

observan en los pacientes con enfermedad alcohólica también se detectan en sujetos con EHNA pero, en este último caso, los factores etiológicos incluyen obesidad, diabetes, hiperlipidemia e hipertensión. La enfermedad por lo general es asintomática, pero se constata hepatomegalia en el 75% de los pacientes. Las alteraciones bioquímicas incluyen elevación de la gamma-glutamiltanspeptidasa, aminotransferasas y fosfatasa alcalina. La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear pueden revelar alteraciones macroscópicas, pero la biopsia hepática representa la herramienta diagnóstica estándar: pone de manifiesto las mismas anomalías que se observan en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. La prevalencia de EHNA en la población general es del 2% al 9%; alrededor del 50% evoluciona a fibrosis y el 30% a cirrosis; el 3% presenta finalmente insuficiencia hepática y requiere ser sometido a trasplante.

Existe una fuerte relación entre la enfermedad vesicular litiasica y la obesidad por la sobresaturación de la bilis con colesterol. El riesgo es particularmente elevado en sujetos que pierden peso rápidamente: por ejemplo, el 38% de los enfermos sometidos a cirugía para bajar de peso forma cálculos vesiculares.

### Hallazgos psicológicos en pacientes con obesidad

En el pasado y en determinadas culturas, la obesidad se consideraba sinónimo de salud y bienestar. En la actualidad, sin embargo, es necesario distinguir las consecuencias sociales y fisiopatológicas de la enfermedad. De hecho, en las sociedades modernas la obesidad confiere estigmas negativos, particularmente en las mujeres, en quienes aumenta notoriamente la frecuencia de depresión y ansiedad. En los varones obesos, en cambio, la incidencia de depresión es inferior respecto de los hombres con peso normal.

Si bien existen variaciones impredecibles en la incorporación energética diaria en respuesta a diversos eventos sociales y modificaciones en la actividad física, los depósitos de energía se mantienen relativamente constantes en virtud de mecanismos que participan a nivel subconsciente y que controlan el apetito y la ingesta a corto, mediano y largo plazo. Entonces, ¿por qué aparece la obesidad? Indudablemente, la influencia genética es esencial; de hecho, diversos estudios muestran que alrededor del 50% de la variabilidad del IMC tiene una base genética aun cuando estos efectos están determinados también por múltiples interacciones con el medio ambiente. No obstante, la participación genética no puede explicar la epidemia de obesidad a nivel de la población, que sin duda debe atribuirse a otros factores sociales y culturales, entre ellos, modificaciones en la forma de vida, en términos de horas de inactividad, hábitos y calidad de la dieta.

### Inactividad física, modificaciones en el patrón nutricional

Muchos estudios confirmaron la relación que existe entre el estilo sedentario y el aumento de peso. Originariamente se aceptaba que el ejercicio intenso era crucial para reducir el riesgo cardiovascular; sin embargo, en la actualidad se acepta que los sujetos adultos muy sedentarios también se benefician a partir de una actividad física más moderada. Esta conducta tiene muchas ventajas además de las físicas y por su contribución con la estabilización del peso corporal.

En los últimos tiempos se modificó notablemente la calidad de la dieta, esencialmente por la ingesta de alimentos con un elevado contenido energético. El cambio, motivado por la necesidad de comer fuera del hogar, entre otros factores, parece representar uno de los determinantes principales del aumento de la frecuencia de obesidad. Además, el tratamiento con diversos fármacos, entre ellos, antipsicóticos, antidepressivos, corticoides, anticonceptivos orales y betabloqueantes, puede asociarse con aumento del peso corporal.

### Valoración y tratamiento

Un punto esencial para que el enfermo cambie su postura frente a la enfermedad es que comprenda y asuma que la

obesidad *per se* representa una patología. Si no existe motivación, ningún tratamiento será realmente beneficioso. En la evaluación del paciente debe prestarse particular atención a la presencia de otras enfermedades, como apnea del sueño. También debe indagarse el antecedente familiar de diabetes y el de diabetes gestacional y deben evaluarse otros factores de riesgo cardiovascular, tabaquismo y alcoholismo.

Desde el punto de vista bioquímico debe determinarse la glucemia y el perfil de lípidos y deben efectuarse pruebas de funcionalidad renal, hepática y tiroidea (descartar mixedema). También debe efectuarse un electrocardiograma para detectar posible hipertrofia ventricular izquierda. En pacientes particulares están indicados estudios especiales, por ejemplo, del sueño para evaluar apnea del sueño.

### Tratamiento con dieta, farmacoterapia y cirugía


La dieta ideal es aquella que incluye un déficit calórico de 500 a 600 kcal, ya que parece ser la más eficaz a largo plazo. Su calidad es un aspecto de máxima importancia: la ingesta de 400 a 600 g de vegetales y frutas, menos del 20% de grasas con la menor cantidad posible de ácidos grasos saturados y menos del 5% de carbohidratos, es útil, ya que es pobre en energía pero aporta un volumen importante, con lo cual se incrementa la saciedad. Además, es aconsejable que el enfermo incorpore ciertos hábitos de conducta para reducir la ingesta de alimentos fuera de hora.

Los únicos agentes actualmente aceptados para el tratamiento de la obesidad son el orlistat y la sibutramina; el rimonabant está actualmente en estudio. Estas drogas por lo general aumentan en 3 o 4 veces el número de pacientes que logran una pérdida de peso del 5% al año. Además, ejercen efectos beneficiosos sobre las fracciones de lípidos, la presión arterial y el estado de resistencia a la insulina.

Cada vez más se indica cirugía en pacientes con obesidad máxima (IMC de más de 40 kg/m<sup>2</sup> o mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> en combinación con otras enfermedades). La colocación de bandas gástricas y la derivación gástrica (*by-pass*) son las técnicas más empleadas; se asocian con una mortalidad inferior al 1% y con una pérdida de peso aproximada del 25% al 30%. Sin embargo requieren control a largo plazo. Este abordaje está completamente contraindicado en pacientes con esquizofrenia, trastornos de la personalidad y depresión no controlada. También debe realizarse con extremo cuidado en individuos con trastornos de la alimentación.

Por último, señalan los autores, en un futuro los sistemas sanitarios deberán adaptarse para hacer frente al problema que representa la obesidad; las industrias farmacéutica y alimentaria son esenciales en el contexto de cualquier programa que se inicie al respecto.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06220004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06220004.htm)

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

## 9 - Proteína C-Reactiva, Riesgo de Enfermedad Cardíaca y Medios de Comunicación Masiva

Tracy R

University of Vermont, Laboratory for clinical Biochemistry Research, Vermont, EE.UU.

[C-Reactive Protein, Heart Disease Risk, and the Popular Media]

Archives of Internal Medicine 165(18):2058-2060, Dic 2005

*Aunque la respuesta inflamatoria en la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular es importante, los biomarcadores serían herramientas muy útiles solo en la investigación médica.*

Los medios de comunicación han puesto considerable atención a la relación entre la proteína C-reactiva (PCR) y el pronóstico de las distintas enfermedades cardíacas. Pero, ¿qué son la PCR y la «PCR de alta sensibilidad» y cómo se relacionan con la aterosclerosis?

La evaluación de la PCR es fundamental en la valoración de la inflamación; además, el aumento de sus niveles se relaciona estrechamente con otros marcadores inflamatorios que, en teoría, son predictores de similar riesgo cardiovascular. La mayor diferencia entre los métodos actuales para medir la PCR (también llamada HS-PCR o técnica de PCR de alta sensibilidad) y el de evaluación original es la sensibilidad del ensayo: en el método original, todos los valores por debajo de 10 mg/l eran considerados normales y no se les asignaba un valor numérico. El método HS-PCR se utiliza para cuantificar el valor de la PCR dentro de los niveles del sistema circulatorio en condiciones normales. Un descubrimiento fundamental señaló que la distribución de la PCR dentro de los niveles anteriormente considerados «normales» contiene importante información del riesgo, tanto como los niveles del colesterol. No obstante, mientras que la capacidad analítica ha mejorado recientemente, la utilización de los niveles de PCR para evaluar una respuesta inflamatoria no específica no es del todo nueva.

### ¿La PCR constituye un nuevo punto de vista para la enfermedad cardíaca?

La mención más antigua acerca del papel de la inflamación en la aterosclerosis le corresponde a Virchow, en 1958. El equipo de los autores elaboró el primer ensayo para medir HS-PCR, un método ampliamente utilizado para la investigación en los EE.UU. En los últimos 30 años los investigadores han reconocido progresivamente el papel de la inflamación en las enfermedades cardiovasculares.

La lesión que evalúa la PCR involucra la acumulación de lípidos en la pared arterial, que se relaciona con la cantidad y el tipo de lipoproteínas circulantes y con las características del metabolismo lipídico individual. La respuesta involucra las muchas y variadas formas en las que el organismo intenta remover la acumulación de grasas; una de ellas es la respuesta inmunitaria individual, que genera una reacción a esos depósitos lipídicos como si fueran un material extraño al organismo. Otra parte es la respuesta innata, que incluye la función de la PCR y que puede unirse a los lípidos modificados y, de este modo, contribuir a su eliminación.

La PCR integra un gran grupo de células y proteínas que se encuentran involucradas en la respuesta a la acumulación de lípidos en la pared arterial. Las citoquinas, como la interleuquina 6, median la instrumentación de ese proceso complejo. De este modo, al igual que la medición de la PCR en sí misma, el interés en la inflamación como un factor involucrado en la patogénesis de la aterosclerosis no es nuevo.

En las etapas iniciales de esta enfermedad, para un nivel dado de lípidos circulantes, esa respuesta inflamatoria regula la velocidad de acumulación en la pared arterial y la naturaleza de la placa resultante; en etapas posteriores, la inflamación participa en la ruptura de las placas cargadas de lípidos, que

produce la trombosis arterial y los episodios coronarios. El mismo sistema que mantiene el estado de salud en condiciones adversas es el que interviene, con consecuencias desfavorables, en la aterosclerosis. Esas respuestas sistémicas son coordinadas a nivel bioquímico; de esta manera, la medición de cualquier componente de esta respuesta sistémica compleja brinda información sobre todo el proceso.

### Cuándo medir el nivel de PCR

En columnas periódicas se ha sugerido que la PCR se debe medir en personas sanas, en especial si muestran exceso de peso. En cambio, la posición de los autores concuerda con la de las guías de los Centers for Disease Control and Prevention y la American Heart Association (CDC/AHA), que mantienen el interés clínico en los factores de riesgo modificables. En primer lugar, reconocen la importancia de la respuesta inflamatoria multifacética en la aterosclerosis y en la enfermedad cardiovascular. En segundo lugar, recomiendan que si se utiliza un marcador de inflamación, la PCR posiblemente sea la mejor opción para este propósito. El grupo CDC/AHA no recomendó la utilización de la PCR para la pesquisa rutinaria en el registro del riesgo global, sino que les da importancia a los factores de riesgo modificables. Por último, los autores señalan que cuando el riesgo individual es bajo o alto, la medición de la PCR no agregaría información importante o que pueda modificar las decisiones clínicas, pero cuando el riesgo es intermedio, un valor alto de PCR podría ser un factor útil en la toma de decisiones.

El artículo de Millar y col. —en el mismo número de Archives of Internal Medicine—, que destaca la interrelación de los factores de riesgo cardiovasculares, informa que los niveles elevados de PCR en general acompañan factores de riesgo limítrofes o anormales y raramente se observan en su ausencia; de acuerdo con esto, la medición de la PCR puede tener una utilidad clínica limitada como herramienta de pesquisa, posición que se corresponde con la de las guías de CDC/AHA.

### ¿La PCR debería ser un objetivo terapéutico específico?

Como se mencionó, la PCR constituye sólo uno de los muchos factores involucrados en la respuesta inmunitaria; por un lado, es importante en la supervivencia y, por el otro, participa en la aterosclerosis. Los autores opinan que la utilización de los niveles de PCR para evaluar el nivel individual de la inflamación puede ser clínicamente útil en ciertas condiciones específicas, tanto como lo fue la evaluación de la inflamación luego de la fiebre reumática 50 años atrás.

Interpretar que los niveles de PCR en sí mismos serían un objetivo específico de esfuerzo para hallar y perfeccionar agentes farmacológicos no sólo sería una pérdida de tiempo costosa sino que puede llevar a una evolución clínica desafortunada, como se observó recientemente con fármacos que producen modificaciones importantes en algunos sistemas subyacentes, tales como la inflamación. Por ejemplo, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 descienden los niveles de PCR pero incrementan el riesgo de eventos cardíacos, al menos en cierto grupo de pacientes. Esta área es extremadamente compleja, posiblemente debido a la importancia fundamental de esos sistemas en la supervivencia.

Los autores ofrecen la siguiente analogía: como los epidemiólogos han sabido por muchos años, una simple medición de la circunferencia abdominal es un método razonablemente bueno para identificar un incremento del riesgo vascular y de diabetes relacionado con la obesidad. El ejercicio reduce ambos: la circunferencia y el riesgo (y los niveles de PCR), debido a su efecto favorable sobre muchos sistemas subyacentes; sin embargo, disminuir únicamente los niveles de PCR puede ser equivalente a apretar el cinturón para reducir la circunferencia abdominal, lo que provee poco beneficio real debido a que no afecta a los sistemas subyacentes.

### Conclusiones

Varios estudios recientes destacaron la importancia de la respuesta inflamatoria en la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular. Los biomarcadores de la inflamación han sido

definidos como herramientas muy útiles en la investigación médica y de utilidad limitada en la medicina asistencial. Lo más importante para el largo plazo es que esos estudios posibilitaron, respecto de la patogénesis, la comprensión del modo en que los factores de riesgo modificables, como la obesidad, pueden acelerar la evolución de la aterosclerosis. Asimismo, junto con el logro de mayor conocimiento de los sistemas biológicos complejos involucrados se pueden alcanzar intervenciones farmacológicas mejoradas. Por el momento, los autores consideran que la mejor opción es mantener la atención sobre los factores de riesgo modificables.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06306003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06306003.htm)

## 10 - Mecanismos de la Fibrilación Auricular: Lecciones de los Estudios en Pacientes

Oral H

Division of Cardiovascular Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

[Mechanisms of Atrial Fibrillation: Lessons from Studies in Patients]

Progress in Cardiovascular Diseases 48(1):29-40, Jul 2005

*La mejor estrategia de tratamiento de la fibrilación auricular es la que se adapta a las características específicas de la arritmia en un paciente dado.*

Recientemente se llevaron a cabo varios estudios clínicos en seres humanos que aportaron claves para comprender los mecanismos de la fibrilación auricular (FA). Estos conocimientos son de gran utilidad para facilitar nuevas estrategias terapéuticas. Los aportes realizados por los diversos estudios confirman que los factores que inician y mantienen un estado de FA son múltiples y que pueden actuar solos o en combinación entre ellos. Los mecanismos involucrados incluyen focos arritmogénicos dentro de las venas torácicas, circuitos de reentrada en la aurícula izquierda, circuitos de múltiples reentradas y alteraciones de la inervación autonómica.

La mejor estrategia para eliminar un estado de FA consiste en poder identificar uno o algunos de estos mecanismos y tratarlos o, al menos, controlarlos.

Haïssaguerre y col. observaron que las despolarizaciones auriculares prematuras se originaban en las venas pulmonares. Este descubrimiento generó entusiasmo entre quienes practicaban la ablación con catéter como tratamiento de la fibrilación auricular. Debido a las limitaciones de los modelos animales para el estudio de esta enfermedad, la información recabada proviene directamente de los pacientes. Es así que de observaciones empíricas realizadas por los médicos durante las ablaciones se extrajeron conceptos sobre la fisiopatología de la FA.

Queda claro, entonces, que la comprensión de los mecanismos de estas arritmias y el desarrollo de las técnicas de ablación hayan progresado en forma paralela y simultánea, enriqueciéndose mutuamente.

En este artículo, el autor realiza un resumen de los datos obtenidos de estudios clínicos que facilitaron la comprensión de la patogénesis de la FA.

### Características electrofisiológicas de las venas pulmonares

El automatismo incrementado, la actividad desencadenante y el fenómeno de reentrada son mecanismos arritmogénicos. Si bien no hay datos definitivos, los pocos estudios realizados en seres humanos ayudan a comprender el comportamiento de cada uno de ellos. En un estudio en pacientes con FA

paroxística se observó que el período refractario efectivo (PRE) no presentaba diferencias entre sujetos con FA y controles. Sin embargo, en los pacientes con FA fue de menor duración en la región distal de las venas pulmonares (VP) en comparación con la región proximal. Además, las despolarizaciones espontáneas originadas en las VP pueden bloquearse con betabloqueantes, con bloqueantes de los canales de calcio o con procainamida. En contraste, un estudio posterior demostró que los PRE fueron más cortos en los pacientes con FA que en los controles y se encontró una disminución de la conducción dentro de las VP en los sujetos con FA.

Estos hallazgos sugieren que hay un sustrato electrofisiológico dentro de las VP que facilita el mecanismo de reentrada debido a la heterogeneidad de períodos refractarios y de conducción decreciente.

Por otro lado, la dependencia de un estímulo adrenérgico y de la presencia de ritmos automáticos disociados de las VP aisladas de la aurícula izquierda (AI) sugieren la automatización como otro mecanismo involucrado. Una observación interesante durante la ablación de las VP de la AI es que ni bien se desconectan ambas estructuras la actividad eléctrica dentro de las VP se prolonga y, a veces, se resuelve la taquicardia. Esto sugiere que el miocardio que rodea las VP depende del estímulo eléctrico proveniente de la AI para mantener las taquicardias originadas en este vaso. Los fenómenos de reentrada, el automatismo y la actividad disparadora no son mutuamente excluyentes y uno o más de ellos cumplen un papel en el inicio y mantenimiento de la FA.

### Arritmogénesis de las VP y en otros focos

Se demostró que tanto la actividad eléctrica rápida y repetitiva dentro de las VP como las taquicardias de este origen tienen una duración del ciclo menor que la del miocardio de la AI. Esto podría ser un factor clave en el inicio y mantenimiento de un estado de FA. Las taquicardias originadas en las venas pulmonares podrían participar de las recurrencias de la arritmia en el período inmediato de la restauración del ritmo sinusal.

Otros sitios que contribuyen al mantenimiento de esta arritmia son la vena cava superior, el seno coronario y el ligamento de Marshall. Respecto del seno coronario, se sabe que además de ser el sitio desde el cual se disparan circuitos de macroentradas durante el aleteo auricular, puede participar de taquicardias que perpetúan la FA. El ligamento de Marshall es una fuente potencial de descargas espontáneas que podrían actuar como iniciadoras.

Entre las posibles combinaciones de estos sitios pareciera que hay redundancia entre ellos para mantener la FA. Por ello el autor concluye que el mantenimiento de la FA se da por una suma de combinaciones de mecanismos y no por un solo mecanismo.

### La ablación como tratamiento de la FA

Luego de varias ablaciones focales de VP, que resultaron en una alta incidencia de FA recurrente, el aislamiento completo de toda las VP por ablación a nivel del *ostium* se convirtió en la práctica más aceptada. A pesar del 100% de eficacia a corto plazo del aislamiento completo de las VP, sólo un 66% de los pacientes permanecen libres de FA en ausencia de drogas antiarrítmicas. Esto podría sugerir que los mecanismos que desempeñarían un papel en la génesis de la FA en sujetos con FA paroxística y persistente varían de paciente en paciente.

La técnica de ablación circunferencial es una alternativa al aislamiento de VP por separación a través del *ostium*. Esta engloba de 1 a 2 cm desde el *ostium* de las venas pulmonares hasta el istmo de la aurícula mitral y de la aurícula izquierda.

En un estudio de pacientes con FA paroxística, la técnica de ablación circunferencial demostró una eficacia superior. Las explicaciones posibles de esta eficacia, que se relacionan con la ablación circunferencial, señalan que podría eliminar circuitos localizados alrededor de las venas pulmonares, disminuir el área de perpetuación de múltiples vías, producir la

desnervación autonómica y eliminar los focos no localizados en las VP. Es posible, entonces, que la mayor eficacia de la ablación circunferencial se deba a mecanismos no dependientes de las VP.

Los electrogramas complejos podrían ser parte de tratamientos destinados a eliminar varios de los mecanismos que desempeñan un papel en la génesis de la FA. Tales mecanismos incluyen focos de taquicardia, circuitos de reentrada y/o inervación autonómica.

En relación con los electrogramas complejos, dos estudios demostraron que las FA se pueden eliminar por radiofrecuencia sin producir la ablación de las VP. Se observó un 90% de eficacia con tratamiento de radiofrecuencia en pacientes con FA paroxística o persistente. Es necesario contar con más datos para poder evaluar con más profundidad los beneficios y las desventajas de ambas modalidades terapéuticas.

### Inervación autonómica

El papel de la inervación autonómica es conocido. La estimulación vagal de la aurícula provoca acortamientos de los PRE que facilitan las despolarizaciones auriculares espontáneas. La eliminación de la respuesta vagal que tiene lugar durante la ablación por radiofrecuencia mejora la ablación circunferencial de la aurícula izquierda. Sin embargo, no está claro si la desnervación autonómica por sí misma y como único tratamiento podría ser efectiva.

La terminación de la FA y no inducibilidad se han propuesto como objetivos de tratamiento para todo tipo de arritmias. El significado clínico de la no inducibilidad de la FA se observó por primera vez en pacientes con FA paroxística, a quienes se les realizó ablación ostial segmentaria de la VP. Los pacientes que no presentaron FA inducible luego del tratamiento tuvieron una evolución favorable. Dos estudios recientes señalaron que tanto la ablación lineal auricular como la ablación circunferencial de la aurícula izquierda transformaron la FA en no inducible. Es posible que en pacientes que tienen FA inducible, la ablación inicial no elimine el mecanismo responsable de la perpetuación de la FA. Queda por demostrar si la FA puede tratarse y volverse no inducible a través de mecanismos específicos.

### Conclusiones

La búsqueda de información para comprender y tratar la FA ha dado origen a muchos estudios que aportaron datos de valor. Tomados en conjunto, la conclusión que el autor toma de ellos es que la FA es muy compleja y que su génesis es multifactorial. Es claro que, a diferencia de otras taquicardias supraventriculares o arritmias ventriculares que se originan de un único fenómeno, la FA involucra un amplio espectro de arritmias, a partir de FA paroxísticas a crónicas. En un extremo del espectro, la FA sería iniciada y mantenida por un único foco de taquicardia localizado dentro de una vena torácica. Por el otro lado, la FA podría depender de mecanismos que surgen como resultado del remodelado electroanatómico y se vuelve independiente del foco primario. Las otras posibilidades pueden ubicarse entre estos dos extremos.

Por todos estos motivos, el mejor tratamiento en un paciente se origina en la eliminación de los mecanismos específicos que actúan en ese individuo en concreto. Estudios posteriores demostrarán si esta aproximación terapéutica es útil.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06309003.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06309003.htm)

## 11 - Aspectos Morfológicos y Funcionales de la Arteria Coronaria Causal de Síndrome Coronario Agudo

Elbaz M, Rioufol G, Carrie D y colaboradores

Service de Cardiologie B, Hôpital Rangueil, Toulouse, Francia

[Aspects Morphologiques et Fonctionnels de l'Artère Coronaire Coupable d'un Syndrome Coronaire Aigu]

Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux  
98(11):1050-1056, Nov 2005

*Las pruebas farmacológicas de provocación y la ecografía endovascular complementaria de la angiografía permiten certificar un proceso ateromatoso inestable o la aterotrombosis parcial enmascarada por un remodelado positivo.*

El mayor conocimiento acerca de la aterotrombosis coronaria durante los últimos años parece haber logrado un avance en la comprensión del proceso trombótico, lo que permite llevar a cabo un abordaje terapéutico anticipado y evitar secuelas ventriculares irreversibles. En la sala de coronariografía, ante un paciente con angina inestable, no plantea tantos problemas el diagnóstico de la estenosis coronaria pericárdica como el análisis de su complejidad morfológica aterotrombótica y la identificación de una o varias lesiones poco o nada estenosantes, en un segmento coronario que angiográficamente se encuentra escasamente o en absoluto alterado.

### Aspectos morfológicos de la placa vulnerable

Fenómenos aterotrombóticos producen el cuadro clínico de los síndromes coronarios agudos, y la formación del trombo depende de la modificación en la estructura de una placa aterosclerótica vulnerable, puesto que presenta características morfológicas, biológicas y funcionales propicias para tal cambio estructural. Las modificaciones más frecuentes en la placa son la ruptura (70%), la erosión (30%) y, excepcionalmente, el nódulo calcificado superficial.

La ruptura de la placa se define como una dislocación importante en la parte yuxtaluminar de la capa fibrosa, la que encapsula una zona denominada corazón necrótico o lipídico, con propiedades mecánicas particulares debido a que no posee arquitectura colágena y a que, en general, contiene líquido, células necróticas y lípidos a 37° C. La ruptura abrupta produce la exposición sanguínea a numerosos componentes trombogénicos.

Los elementos morfológicos que caracterizan una placa vulnerable son la superficie mayor del 60% de la arteria, la excentricidad geométrica, una cápsula que englobe un cuerpo necrótico o lipídico que ocupe más del 20% de la superficie arterial total, y el espesor de la cápsula que deja una luz vascular inferior a 65 micrones. En el aspecto clínico, la ruptura de la placa es un suceso detectable cuando la trombosis subsecuente es capaz de disminuir o interrumpir el flujo coronario e inducir la isquemia miocárdica.

La erosión de la placa se caracteriza por el laminado del endotelio, sobre el cual aparece una importante infiltración inflamatoria macrofágica y linfocitaria, que es responsable de la adhesión y la activación plaquetarias.

La multiplicidad de ruptura de placas, detectada recientemente, obedece a una desestabilización global de la red coronaria con características inflamatorias pancoronarias, cuyos mecanismos todavía se desconocen.

Entre los métodos de exploración actualmente disponibles para pesquisar y analizar las placas vulnerables se encuentran la angiografía coronaria, la ecografía endocoronaria, la tomografía y el barrido angiográfico con escáner. Entre ellos, el examen que ofrece la mejor calidad diagnóstica es la ecografía endocoronaria, si bien la

presencia de trombos, no distinguibles del resto de la pared por medio de ultrasonido, hace que el análisis morfológico de la lesión sea muy riesgoso.

### Vasomotricidad y síndrome coronario agudo

Los conceptos de disfunción endotelial y ruptura de la placa llevaron a abandonar progresivamente la noción de angina de pecho con coronarias sanas, ya que en el lugar de un espasmo focal la ecografía endocoronaria ha permitido observar lesiones ateromatosas a veces ignoradas por la coronariografía. Por otra parte, las pruebas farmacológicas que utilizan la acetilcolina establecieron la relación entre la disfunción endotelial, la disminución de producción del monóxido de nitrógeno y la vasoconstricción paradójica.

En general, la aparición de manifestaciones coronarias agudas se asocia con el fenómeno trombótico inducido por la ruptura de una placa ateromatosa, focalizado en el contenido de la placa y los mediadores celulares y moleculares. El papel de la vasomotricidad sobre la ruptura ha sido subestimado, pero datos de estudios recientes confirman que la existencia de inflamación sistémica puede favorecer la activación focal o general del endotelio. Por lo tanto, esa anomalía vasomotora endotelial se encuentra en el centro de la hemodinamia y de la biología del vaso patológico y constituye un objetivo terapéutico que influye en el pronóstico. Recientemente, los autores observaron que la aparición del síndrome coronario agudo se acompaña, con frecuencia, de disfunción endotelial a nivel de las arterias no responsables del síntoma, consideradas sanas; esta disfunción endotelial es reversible y tiende a corregirse en la casi totalidad de los casos a distancia del episodio agudo. Por lo tanto, el estado inflamatorio general, los mediadores circulantes, la migración de micropartículas y factores aún desconocidos pueden desencadenar esa generalización transitoria de la disfunción endotelial sistémica observada en el curso del síndrome coronario agudo.

Por tal motivo, las anomalías de la vasomotricidad desempeñan un papel importante en la aparición del síndrome coronario agudo, y los conocimientos actuales en epidemiología, genética y fisiología permiten diferenciar dos tipos de trastornos funcionales: 1) las disfunciones endoteliales que se integran en el cuadro de la enfermedad de la aterosclerosis e influyen en su pronóstico (se asocian con las complicaciones de las lesiones ateromatosas y a sus manifestaciones clínicas y pueden tener características sistémicas) y 2) las anomalías vasomotoras independientes de un trastorno inicial, dado que al verse afectada la capa media o adventicia arterial puede inducir vasoespasmo, generalmente benigno, pero recidivante que, si se prolonga, puede llevar a la alteración funcional del endotelio, con riesgo de trombosis.

El contexto clínico —en lo que concierne a la edad, los factores de riesgo, la raza, las características de los síntomas—, los exámenes funcionales y las exploraciones morfológicas pueden ayudar a distinguir las manifestaciones vasomotoras frecuentes, que aparecen en el cuadro de la disfunción endotelial, de aquellas más raras asociadas a un espasmo de otro origen. Un síndrome coronario agudo sin lesión angiográfica visible debe ser explorado funcionalmente por medio de los distintos exámenes vasomotores efectuados en condiciones óptimas, y al interrumpir los tratamientos farmacológicos capaces de modificar la vasomotricidad.

### Consecuencias para la práctica clínica

Los síndromes coronarios agudos debidos a una placa aterotrombótica estenosante no plantean problemas de tipo diagnóstico y cuentan con terapéuticas establecidas y validadas. Por el contrario, el síndrome coronario agudo puede resultar más difícil de diagnosticar cuando sólo existen simples irregularidades parietales o cuando la angiografía no revela ninguna enfermedad. Es en ese contexto que la exploración vasomotora y morfológica del vaso presenta su mayor importancia diagnóstica, dado que puede permitir establecer

fehacientemente la presencia de un proceso ateromatoso inestable o una aterotrombosis parcial enmascarada por remodelado positivo, y determinar la existencia de trastornos vasomotores asociados que permitan orientar el tratamiento, concluyen los autores.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat047/06309004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06309004.htm)

## 12 - Prevención de Eventos Cardiovasculares en Ancianos

Andrewes WF, Bussy C y Belmin J

Service de Gériatrie, Hôpital Charles Foix et Université Paris 6, Ivry-sur-Seine, Francia

[Prevention of Cardiovascular Events in Elderly People]

Drugs Aging 22(10):859-876, 2005

*La prevención cardiovascular debería implementarse más ampliamente en ancianos, esto contribuiría a mejorar la salud y la calidad de vida en este creciente segmento de la población.*

La enfermedad cardiovascular (ECV) se relaciona esencialmente con la aterosclerosis, que comienza a desarrollarse en etapas tempranas de la vida y tiene un curso progresivo. Si bien la dislipidemia (DLP) es un determinante mayor en la patogénesis de esta enfermedad al promover la aterogénesis y acelerar el crecimiento de las placas de ateroma, otros procesos asociados al envejecimiento promueven la aparición de complicaciones. Muchos estudios epidemiológicos informaron que otros factores de riesgo comunes en el anciano, como hipertensión arterial (HTA), obesidad, diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y estilo de vida sedentario, influyen en la aterosclerosis y sus complicaciones. La prevención cardiovascular (CV) en el anciano no sólo debería considerar HTA y DLP sino otros factores de riesgo, como fibrilación auricular (FA), estenosis carotídea y hábito de fumar. Los autores revisaron la bibliografía relacionada con la prevención de la ECV en el anciano. El objetivo principal consistió en determinar si la prevención CV es efectiva en este grupo etario. Cerca del 80% de los accidentes cerebrovasculares (ACV) son resultado de un evento isquémico, de los cuales el 50% se relaciona con la enfermedad aterosclerótica de arterias intracerebrales y extracerebrales, cerca del 20% se asocia con embolismo de origen cardíaco y 25% es el resultado de la oclusión de una de las pequeñas arterias perforantes cerebrales. La HTA, la enfermedad cardíaca y la aterosclerosis de la aorta torácica y carotídea son las etiologías principales del ACV isquémico en el anciano.

La importancia de la reducción del riesgo de ACV se relaciona con la magnitud del descenso de la presión arterial (PA). Se informó que cada 5 mm Hg de reducción de la PA sistólica se produjo una disminución de 9.5% en la morbilidad y mortalidad CV. Un metaanálisis conducido por Staessen y col. encontró que, comparada con la HTA diastólica, la HTA sistólica tiene una más fuerte correlación con todas las causas de mortalidad y ACV en pacientes no tratados.

Si bien no hay evidencia de que la reducción del riesgo de ACV se relaciona con el tipo de droga utilizada, un metaanálisis encontró una mayor reducción de riesgo marginal con diuréticos o betabloqueantes que con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y con bloqueantes cálcicos que con estos últimos.

El tratamiento muestra un efecto positivo aun en pacientes muy ancianos, mayores de 80 años; es decir, no hay una edad

umbral por encima de la cual la HTA no deba tratarse. El estudio PROGRESS confirmó la importancia de la reducción de la PA en la prevención secundaria del ACV.

### Anticoagulantes para la prevención del ACV en ancianos con FA

La FA es la arritmia más prevalente y se asocia con un incremento del riesgo de ACV de 5 veces en comparación con el ritmo sinusal. Se estableció que los pacientes de 75 años o más con FA aislada presentan un riesgo anual de ACV de 4% a 8%. La warfarina es efectiva en reducir el riesgo de ACV y de enfermedad tromboembólica en pacientes con FA no reumática, con una reducción del riesgo que llega al 61% comparada con placebo. Es importante utilizar la menor dosis útil de anticoagulación para minimizar el riesgo de sangrado, fundamentalmente en los ancianos. La mayor protección parece alcanzarse con un RIN entre 2 y 3. La aspirina ofrece sólo una modesta protección contra el ACV en pacientes con FA.

Por su parte, Fihn y col. comunicaron un aumento de 4 veces de hemorragia fatal en pacientes mayores de 80 años en comparación con los menores de 50. De este modo, la edad mayor de 75 u 80 años se debería considerar un factor de riesgo para hemorragia fatal por warfarina, pero probablemente no un factor de riesgo para sangrado no fatal. Debido al impacto del ACV, la relación riesgo-beneficio para la warfarina favorecería el tratamiento de individuos muy ancianos cuando la edad avanzada es el único factor de riesgo de sangrado.

Recientemente se informó que un inhibidor de la trombina, ximelagatran, es efectivo en la prevención del tromboembolismo en pacientes con FA. En un estudio que comparó su eficacia contra warfarina se demostró la no inferioridad del ximelagatran y no se observaron diferencias en la incidencia de sangrado mayor, pero la aparición de sangrado total fue menor que con warfarina. En el 6% de los pacientes se observó aumento de las enzimas hepáticas y se documentó un caso fatal de enfermedad hepática y otro sugestivo de esta enfermedad. Debido a que este tratamiento tiene eficacia similar a la warfarina y su utilización no es complicada (empleo de dosis fijas y vigilancia biológica sencilla), esta droga es de gran interés para ancianos con FA.

Se informó que un alto nivel de colesterol total (CT) se asocia con un aumento significativo del riesgo de ACV isquémico fatal y no fatal, en el orden del 25% comparado con las personas con CT normal. Sin embargo, el riesgo de ACV tromboembólico no se relacionó en forma significativa con la hipercolesterolemia luego de ajustar por otros factores de riesgo en hombres en el *Honolulu Heart Program* y en el *Framingham Study*. El estudio 4S informó una reducción significativa en la incidencia de ACV en pacientes que reciben simvastatina, lo mismo se demostró para la pravastatina. El estudio PROSPER comunicó que la pravastatina no redujo la incidencia de ACV, comparada con placebo en personas de 70 a 80 años; sin embargo, se observó una tendencia a la reducción de la incidencia del accidente isquémico transitorio. En el *Heart Protection Study* (HPS), el tratamiento con simvastatina se asoció con una reducción significativa en la incidencia de ACV fatal y no fatal, este efecto fue de magnitud similar en sujetos de 70 años o más comparados con los más jóvenes.

### Conducta frente a la estenosis carotídea

También se informó que la endarterectomía carotídea es más efectiva en pacientes de 75 años o más con estenosis carotídea del 50% a 99% que en pacientes más jóvenes. El tratamiento médico con antiagregantes y la modificación de los factores de riesgo es más apropiada para pacientes sintomáticos con estenosis menor del 50%.

El metaanálisis *Antiplatelet Trialists Collaboration* concluyó que los antiplaquetarios reducen el riesgo de ACV en el 25%, y la reducción fue similar en pacientes con 65 años o más que en los más jóvenes. En pacientes con HTA y sin ECV previa, la aspirina no resultó más efectiva que el placebo para la prevención primaria del ACV; sin embargo, parece más apropiada que la warfarina para la prevención secundaria de

ACV no embólico en el anciano, debido a la eficacia similar y a la menor incidencia de sangrado.

### Prevención de la cardiopatía isquémica en el anciano

El estudio PROSPER informó que el tratamiento con estatinas produjo una reducción significativa del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica (CI). En el HPS, la simvastatina produjo una reducción significativa en la incidencia del primer infarto de miocardio (IAM) no fatal o muerte coronaria. El *Antiplatelet Trialists Collaboration* comunicó una reducción del 27% de complicaciones CV en pacientes tratados con aspirina, y este efecto fue similar en ancianos que en pacientes más jóvenes. El ximelagatran resultó efectivo en la prevención de muerte, IAM no fatal e isquemia recurrente en pacientes luego del IAM con una media de edad de 69 años.

Los betabloqueantes reducen de manera considerable el riesgo de muerte en ancianos sobrevivientes a un IAM, y este efecto sería similar en pacientes menores y mayores de 65 años. De igual forma, los IECA podrían prevenir eventos en individuos de alto riesgo. El estudio HOPE concluyó que el ramipril redujo significativamente la incidencia de IAM, comparado con placebo en pacientes de alto riesgo. El análisis por subgrupos reveló una reducción de riesgo similar o aun mayor en sujetos de más de 65 años en comparación con los pacientes más jóvenes. El SOLV informó que el enalapril redujo la morbilidad y mortalidad en pacientes asintomáticos con disfunción del ventrículo izquierdo y factores de riesgo coronarios.

Varios estudios informaron que el tratamiento de la HTA disminuye la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC). Se comunicó que el tratamiento de primera línea con diuréticos, betabloqueantes o IECA reduce significativamente la incidencia de esta enfermedad. Algunos estudios que compararon diferentes esquemas de tratamiento para la prevención de la IC comunicaron que los diuréticos fueron más efectivos que los alfabloqueantes, bloqueantes cálcicos y aun los IECA.

El estudio HOPE informó que el ramipril es capaz de reducir la incidencia de IC en pacientes con alto riesgo de eventos CV, y este efecto fue independiente de la HTA y la disfunción del ventrículo izquierdo (VI). Se comunicó que la vacunación antigripal redujo el número de internaciones por IC.

Por otra parte, se comunicó que el cese del hábito de fumar reduce el riesgo de mortalidad; en sujetos de 65 años o más, este riesgo fue similar en quienes nunca fumaron y en los que habían dejado en los 20 años previos, lo que enfatiza los beneficios del cese del tabaquismo independientemente de la edad.

Varios estudios epidemiológicos comunicaron que los ancianos que realizan actividad física presentan mejor evolución CV que los individuos sedentarios de la misma edad. Se encontró que los hombres sedentarios que comenzaron con actividad física al menos de leve intensidad mostraron menor mortalidad que los que permanecieron sedentarios.

Algunos estudios observacionales hallaron que los ancianos que consumen vegetales, frutas, cereales y pescado no frito demuestran mejor evolución CV que los que no lo hacen. La dieta mediterránea se asocia con menor mortalidad CV en el anciano.

### Conclusiones

La prevención CV no sólo es importante en pacientes de mediana edad sino que debe implementarse en los ancianos, quienes padecen un estadio más avanzado de aterosclerosis. Los beneficios CV de la prevención son notablemente evidentes cuando los resultados de la intervención se expresan en número de eventos CV evitados más que como modificaciones del riesgo relativo.

Los autores concluyen que la prevención CV debería ser más ampliamente implementada en los ancianos, incluidas las personas mayores de 75 años, y esto contribuiría a mejorar la salud y la calidad de vida en este segmento creciente de la población.