

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 SIIC 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 - Actualización de Estudios Clínicos del American College of Cardiology: Darbeopetina Alfa, ASTEROID, UNIVERSE, Carvedilol Pediátrico, UNLOAD e ICELAND

Cleland J, Coletta A, Nikitin N, Clark A

Department of Cardiology, Castle Hill Hospital, University of Hull, Kingston-upon-Hull, Reino Unido

[Clinical Trials Update from the American College of Cardiology: Darbeopetina Alfa, ASTEROID, UNIVERSE, Paediatric Carvedilol, UNLOAD and ICELAND]

European Journal of Heart Failure 8(3):326-329, May 2006

Este artículo presenta la información suministrada por estudios referidos a la fisiopatología, prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca presentados en el American College of Cardiology.

Este artículo presenta la información obtenida a partir de estudios referidos a la fisiopatología, prevención y tratamiento de la insuficiencia cardíaca presentados en marzo de 2006 en la 55ª reunión científica anual del American College of Cardiology. Estos informes se deben considerar como preliminares debido a que pueden variar en la publicación final.

Estudio de darbeopetina alfa

La anemia es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y se asocia a mal pronóstico. La darbeopetina alfa es una proteína que estimula la eritropoyesis con una vida media larga, lo que posibilita la administración por vía subcutánea cada 2 semanas.

El objetivo del estudio fue evaluar dos regímenes de dosis distintos de darbeopetina alfa, administrados de acuerdo con el peso del paciente (0.75 mg/kg) o en dosis fija (50 mg), y titulada para mantener la hemoglobina en 14 g/dl, *versus* placebo.

Se incluyeron 165 pacientes con IC sintomática, fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) menor o igual al 40% y hemoglobina entre 9 y 12.5 g/dl, quienes fueron asignados en forma aleatorizada a recibir darbeopetina alfa o placebo, administrados cada 14 días durante 26 semanas. Las características basales de los pacientes fueron similares. La FEVI promedio fue del 28.4%. El aumento de la hemoglobina durante el período de titulación fue similar en los dos grupos medicados con droga activa.

En general, la darbeopetina alfa no mejoró la prueba de la distancia caminada en 6 minutos, la clase funcional ni la evaluación general del paciente. Sin embargo, comparada con el placebo, se observó una mejoría significativa en el puntaje de los síntomas del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*. Un análisis *post hoc* sugirió que se produjo una mejoría en la prueba de la caminata y en los síntomas en los pacientes que presentaron un aumento más importante en la hemoglobina. La incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos, sin embargo, se observaron más muertes con darbeopetina alfa (6% *versus* 0).

Debido a estos resultados se comenzará un estudio aleatorizado a gran escala, controlado con placebo, de fase III, para evaluar los efectos de la darbeopetina alfa sobre la morbilidad y mortalidad en 3 500 pacientes con IC (RED-HF).

Rosuvastatina en la IC

Debido a que la cardiopatía isquémica (CI) es la causa principal de IC, el tratamiento dirigido a reducir la incidencia de eventos coronarios y sus complicaciones podría ser de utilidad

para reducir la incidencia de IC. Sin embargo, se informó que los niveles bajos de colesterol total indican un peor pronóstico en estos pacientes, si bien otros estudios informaron que las estatinas pueden ser beneficiosas en pacientes con IC.

En la reunión del ACC se presentaron dos estudios con rosuvastatina con repercusiones para el enfoque de la IC.

Estudio ASTEROID

El estudio ASTEROID analizó el efecto de la rosuvastatina sobre la carga coronaria de ateroma evaluada con ultrasonido intravascular. El objetivo del estudio fue investigar si las dosis altas de estatinas pueden reducir la aterosclerosis coronaria evaluada por ultrasonido intravascular. Se trataron 507 pacientes con lesiones coronarias, comprobadas por angiografía, con 40 mg/día de rosuvastatina durante 24 meses. Los niveles promedio de colesterol se redujeron 53.2% y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) aumentó el 14.7%. En las coronarias en conjunto se observó una mediana de reducción en el porcentaje del volumen del ateroma de 0.79%, y en los segmentos más enfermos una reducción mediana en el volumen del ateroma de 5.6 mm³. Si bien fue un estudio no controlado, sin criterios principales de valoración clínicos, los resultados son alentadores.

Estudio UNIVERSE

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la rosuvastatina sobre el remodelamiento del VI en pacientes con IC. Se aleatorizaron 86 pacientes con clase funcional II-IV, con FEVI menor de 40%, a recibir tratamiento con rosuvastatina (titulada a una dosis objetivo de 40 mg/día) o placebo, durante 6 meses. La mayoría de los pacientes recibía betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Se produjo una reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) del 57% en el grupo rosuvastatina en comparación con el placebo, sin embargo, la droga activa no tuvo efectos sobre la FEVI, la fracción de acortamiento, las dimensiones del VI ni en el nivel de neurohormonas. No se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los grupos. Este estudio agrega más confusión a la ya existente para la utilización de estatinas en la IC.

Carvedilol pediátrico

Existen muchas limitaciones para realizar estudios de IC infantil: no hay muchos niños con IC, las causas de la enfermedad y la edad a la cual se manifiesta son muy heterogéneas, no existen criterios de valoración establecidos, la historia natural es incierta y tanto los padres como los médicos no están predispuestos a participar en los trabajos de investigación.

El objetivo del estudio de carvedilol pediátrico fue evaluar el efecto de este fármaco *versus* placebo sobre la evolución clínica en niños con disfunción ventricular sistólica sistémica sintomática e IC. El carvedilol se administró 2 veces por día, en dos tipos de dosis: baja (objetivo 0.2 mg/kg o 12.5 mg para niños de más de 62.5 kg) y alta (objetivo 0.4 mg/kg o 25 mg para chicos de más de 62.5 kg). La dosis se aumentó en los primeros 2 meses y luego fue administrada durante 6 meses.

Se incluyeron 161 pacientes de hasta 17 años con clase funcional II-IV a recibir carvedilol o placebo. La mediana de edad de la población incluida fue 3 años, 48% fueron de sexo masculino y el 74% se clasificó como poseedor de un VI con morfología sistémica. Los dos grupos tratados con carvedilol se combinaron para el análisis debido a que no se observaron diferencias en el efecto. A los 8 meses no se hallaron diferencias entre los grupos para el criterio principal de valoración, que estaba compuesto por evolución de la IC, definida como «mejoría», «sin cambios» o «deterioro». Este

estudio no demostró beneficio alguno del carvedilol en los niños con IC.

Estudio UNLOAD

Si bien los diuréticos intravenosos (IV) reducen la congestión, se pueden asociar con un aumento del riesgo de disfunción renal. Además, algunos pacientes con IC tienen resistencia a estos fármacos. La ultrafiltración puede ofrecer una opción viable para reducir la sobrecarga de volumen en este tipo de pacientes.

El objetivo del estudio fue evaluar la utilización de ultrafiltración como una alternativa a los diuréticos IV en pacientes internados con IC descompensada y sobrecarga de volumen. Los criterios principales de valoración fueron la pérdida de peso y el puntaje de disnea a las 48 horas.

Se incluyeron 200 pacientes internados con IC con al menos 2 signos de sobrecarga de volumen, los cuales fueron aleatorizados a recibir tratamiento con ultrafiltración o con diuréticos IV dentro de las 24 horas del ingreso. El promedio de edad fue de 63 años y la clase funcional de III-IV. Todos los pacientes tenían niveles elevados de BNP y recibían dosis altas de diuréticos vía oral.

A las 48 horas la pérdida de peso fue mayor en el grupo asignado a ultrafiltración; sin embargo, ambos tratamientos produjeron una mejoría significativa en el puntaje de disnea. A los 90 días del alta, los pacientes en el grupo ultrafiltración tuvieron menor incidencia de reinternación en comparación con el grupo que había recibido diuréticos IV, y una menor incidencia de hipopotasemia. La ultrafiltración no tuvo efecto negativo sobre la función renal. Este estudio sugiere que la ultrafiltración podría remover más sal y agua sin agravar la disfunción renal que los diuréticos. La orina producida por los diuréticos es hipotónica, mientras que el fluido removido por la ultrafiltración es isotónico. Esto podría provocar menor activación neuroendocrina y ayudaría a restaurar el gradiente de concentración medular con una posterior mejoría de la respuesta a los diuréticos. Este estudio sugiere que la ultrafiltración podría considerarse como una opción en pacientes sin adecuada respuesta al tratamiento diurético convencional.

Subestudio ICELAND MI

El ICELAND MI es un subestudio del AGES-Reykjavik, que investigó la prevalencia de infarto de miocardio mediante la historia clínica, ECG y la resonancia magnética (RM) cardíaca con gadolinio, en pacientes de 67 a 95 años. La incidencia de infarto detectado con al menos un criterio fue del 26.2% de la población. La detección mediante RM fue al menos el doble que por la historia clínica sola y en 12.5% de la población el diagnóstico fue evidente sólo con RM. El 4.5% de los pacientes tenía antecedentes clínicos de infarto pero no se detectó cicatriz. Esto es importante ya que en muchos casos la disfunción miocárdica y la IC se deberían a hibernación más que a daño necrótico. También sugiere que el infarto clínico no es un criterio de valoración fuerte como para ser utilizado en las investigaciones.

Conclusiones

En pacientes con IC, la darbepoetina alfa aumenta los niveles de hemoglobina y mejora algunos aspectos de la calidad de vida respecto del placebo. La rosuvastatina produjo una reducción significativa de los niveles de LDLc e indujo regresión de la aterosclerosis pero no ejerció efectos sobre el remodelado del VI. El carvedilol no mostró beneficios en niños con IC. La ultrafiltración produce una mayor pérdida de peso y de fluidos que los diuréticos IV, sin mejoría de la disnea respecto de estos últimos. La RM es más sensible que el ECG o los criterios clínicos para el diagnóstico de infarto de miocardio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dato049/06816005.htm

4 - Estado de la Vasodilatación Dependiente del Endotelio en Pacientes con Hiperuricemia

Kato M, Hisatome I, Tomikura Y y colaboradores

Department of Cardiovascular Medicine, Department of Genetic Medicine and Regenerative Therapeutics, Graduate School of Medical Science, Tottori University, Yonago, Japón

[Status of Endothelial Dependent Vasodilation in Patients With Hyperuricemia]

American Journal of Cardiology 96(11):1576-1578, Dic 2005

La vasodilatación dependiente del endotelio se altera en los pacientes con hiperuricemia y no parece estar relacionada con otras morbilidades cardiovasculares.

Todavía no está elucidado si la hiperuricemia es un factor de riesgo para eventos cardiovasculares. El objetivo de este trabajo fue evaluar si esta entidad por sí misma se asocia con disfunción endotelial en pacientes con valores elevados de ácido úrico plasmático y que no reciben otros fármacos ni presentan otras enfermedades cardiovasculares.

Pacientes y métodos

En el presente estudio se incorporaron 17 pacientes varones con hiperuricemia y una edad promedio de 42 años, mientras que el grupo control lo conformaron 9 hombres sanos con un promedio de edad de 45 años.

A los dos grupos se les realizó un examen físico y análisis de laboratorio: determinación de ácido úrico, glucemia, lípidos e insulina. Los análisis se realizaron con los participantes en ayunas y durante la mañana. En todos los pacientes hiperuricémicos se informaron niveles de ácido úrico superiores a 7.0 mg/dl en dos mediciones con un intervalo de un mes o más entre ambas determinaciones. Respecto de las características de los sujetos, no eran fumadores, no tomaban otros fármacos y no tenían antecedentes de tratamiento para la hiperuricemia.

Para evaluar la dilatación de las arterias se utilizó la ecografía en modo B con un transductor de 10 MHz. Se realizaron las mediciones con los sujetos en reposo, a los 30 minutos de recibir nitroglicerina sublingual. La arteria evaluada fue la humeral, con cortes longitudinales a 5 centímetros por encima del codo. Una vez localizada la sección sobre la que se realizarían las evaluaciones se realizó una marca en la piel para futuras referencias. Con el método Doppler se midió la velocidad del flujo sanguíneo.

Primero se realizó un mapeo ecográfico con el paciente en reposo. Luego se indujo la hiperemia reactiva por insuflación de un mango neumático que llegó a 220 mm Hg. Se mantuvo en ese valor durante 5 minutos y se liberó en forma progresiva la presión ejercida sobre el brazo. La arteria fue evaluada con ecografía durante un minuto antes del procedimiento y durante 2 minutos luego de desinflar el mango neumático. También se realizó un registro de velocidad durante los 10 primeros segundos luego de la liberación de la presión. Posteriormente se dejó la arteria en descanso 15 minutos y, terminado el período, se realizó otro mapeo adicional. Luego se le administró a cada paciente una dosis de 300 µg de nitroglicerina con un aerosol y se mapeó el vaso en forma continua durante 5 minutos.

La dilatación mediada por flujo e inducida por nitroglicerina se calculó como porcentaje de incremento del diámetro arterial en reposo, durante la hiperemia de flujo y luego de la administración de nitroglicerina.

Para realizar las comparaciones entre los valores se utilizó la prueba de la t. Los datos se expresaron como el promedio ± desvío estándar. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados

Las características demográficas de la población no presentaron diferencias significativas entre los grupos. La edad promedio de los controles fue 45 años, mientras que la de los pacientes fue 42; el índice de masa corporal fue $24.2 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ en los controles y $25.1 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$ en los pacientes. Los valores de colesterol total en plasma fueron $182 \pm 10 \text{ mg/dl}$ (controles) y $184 \pm 7 \text{ mg/dl}$ (pacientes), y los de insulina fueron $6.1 \pm 1.9 \text{ } \mu\text{U/ml}$ en los controles y $8.6 \pm 1.5 \text{ } \mu\text{U/ml}$ en los pacientes, sin que se registraran diferencias significativas. Los valores de presión arterial sistólica tampoco presentaron diferencias sustanciales. Los niveles de ácido úrico fueron significativamente diferentes en ambos grupos: $6.0 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ en los controles y $8.2 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ en los pacientes.

Las mediciones sobre la arteria humeral en reposo en el grupo control fueron: tamaño del vaso $4.4 \pm 0.2 \text{ mm}$, la velocidad media fue de $4.0 \pm 0.5 \text{ cm/s}$ y el porcentaje de cambios en la velocidad durante la hiperemia $196 \pm 23\%$. Mientras que en el grupo de sujetos hiperuricémicos los valores fueron $4.5 \pm 0.1 \text{ mm}$, $3.7 \pm 0.3 \text{ cm/s}$ y $203 \pm 24\%$, en igual orden, es decir que no se observaron diferencias significativas.

Se detectó que la dilatación mediada por flujo disminuyó significativamente en el grupo de pacientes con hiperuricemia ($4.0 \pm 0.7\%$) en comparación con el grupo de sujetos sanos ($6.4 \pm 0.8\%$), con un valor p de 0.044.

La dilatación inducida por la nitroglicerina fue de $12.3 \pm 1.0\%$ en los sujetos con hiperuricemia y de $11.8 \pm 2.3\%$ en los controles sanos, con valores de p de 0.08, lo que confirma una diferencia no significativa.

Conclusión

Los autores señalan que la vasodilatación dependiente del endotelio está deteriorada en los pacientes hiperuricémicos sin enfermedad cardiovascular sobreañadida. En otros trabajos se informó que el ácido úrico es un factor independiente asociado de la enfermedad cardiovascular.

Trabajos previos informan que los cristales de urato se depositan no sólo en los tejidos articulares sino también en las válvulas cardíacas y en las paredes de las arterias. Además, el ácido úrico plasmático puede activar los granulocitos circulantes y dañar el endotelio.

Si bien el ácido úrico tendría efectos antioxidantes, el estrés oxidativo derivado de la xantina oxidasa podría contribuir al daño del endotelio de los vasos. El alopurinol es una droga que inhibe la xantina oxidasa. Se informó que este fármaco mejora la dilatación dependiente del endotelio en pacientes con hiperuricemia que además padecen insuficiencia cardíaca y en fumadores. Sin embargo, la mayoría de los estudios clínicos realizados evaluaron la función de la hiperuricemia sobre pacientes con otras morbilidades asociadas.

Los autores informan que la vasodilatación dependiente del endotelio estuvo alterada en los pacientes con hiperuricemia que no tenían morbilidades asociadas, y sugieren que podría disminuir la actividad de la óxido nítrico sintasa que contribuye a la hipertensión.

Se requiere más investigación para evaluar los efectos que tendrían las drogas del tratamiento de la hiperuricemia sobre la disfunción endotelial. También comentan una limitación en este estudio: la presión arterial de los pacientes con hiperuricemia tendía a ser superior, sin presentar valores significativamente diferentes. Otra limitación señaló que se evaluaron hombres y no mujeres, por lo que se necesitaría un estudio con mujeres para evaluar si los resultados son similares.

5 - Esquizofrenia y Riesgo Aumentado de Enfermedad Cardiovascular

Hennekens C, Hennekens A, Hollar D, Casey D

Department of Biomedical Science, Center of Excellence in Biomedical and Marine Biotechnology, Florida Atlantic University, Departments of Medicine, and Epidemiology and Public Health, University of Miami School of Medicine, Boca Raton, EE.UU.

[Schizophrenia and Increased Risks of Cardiovascular Disease]

American Heart Journal 150(6):1115-1121, Dic 2005

Las modificaciones en el estilo de vida son cruciales para reducir los factores de riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con esquizofrenia.

La enfermedad coronaria (EC) es la causa principal de mortalidad en los países desarrollados, permanecerá así durante el siglo XXI y también lo será en los países en desarrollo; así, emergerá como la principal causa de muerte en el mundo entero.

La prevalencia de la esquizofrenia en la población general en todo el mundo es de aproximadamente el 1%. A pesar de la prevalencia relativamente alta y uniforme de esta enfermedad, se cuenta con poca información prospectiva respecto de su relación con varios factores de riesgo y con la consiguiente incidencia de mortalidad por EC. Por esta y otras razones, se ha prestado poca atención a la alta frecuencia de EC en pacientes con esquizofrenia.

En este artículo, los autores describen la incidencia de muerte por EC en la población general y sus factores de riesgo. También examinan la alta incidencia de muerte por EC y los mayores factores de riesgo en pacientes con esquizofrenia. Por último, enfatizan la importancia que tienen para estos pacientes las drogas antipsicóticas específicas, que no afectan la alta prevalencia de mayores factores de riesgo para EC.

Mortalidad en pacientes con esquizofrenia

La expectativa de vida en la población general de los EE.UU. es de aproximadamente 76 años, mientras que en pacientes con esquizofrenia es de alrededor de un 20% menos, de 61 años. Esta diferencia se debe fundamentalmente a la EC y a otras causas, como el suicidio. Debido a que este último aparece en aproximadamente 10% y la EC quizás en el 50% a 75% de los pacientes con esquizofrenia, la mortalidad, en general, se atribuye a la EC y no al suicidio.

En un metaanálisis que recopiló información desde 1990, la incidencia de mortalidad por EC fue 90% mayor en pacientes con esquizofrenia que en la población general. En una publicación reciente se informó que los pacientes con esquizofrenia tienen el doble de probabilidad de morir por EC que la población general. Además, cuando estos pacientes presentan un evento coronario mayor es menos probable que reciban el tratamiento estándar administrado a la población general. Algunos (pero no todos) de los antipsicóticos llamados atípicos pueden producir efectos adversos sobre los factores de riesgo, como aumento de peso y una amplia variedad de alteraciones metabólicas. Estos efectos adversos deberían ser particularmente preocupantes ya que los pacientes con esquizofrenia tienen mayor perfil de riesgo de EC que la población general.

Factores de riesgo mayores para EC

En los EE.UU., el tabaquismo es el principal motivo evitable de mortalidad por todas las causas. En la población general de ese país, aproximadamente el 25% de sus habitantes son fumadores actuales, en comparación con el 75% de los pacientes con esquizofrenia. Además, en general, estos pacientes fuman mayor cantidad de cigarrillos por día.

El aumento de los niveles de colesterol es la principal causa evitable de muerte prematura por EC en los países desarrollados. Los pacientes con esquizofrenia son propensos a



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06519005.htm

presentar mayores niveles de colesterol y, a la vez, reciben tratamiento hipolipemiante con menor frecuencia. Además, algunos antipsicóticos atípicos –no todos– aumentan los niveles del colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y los triglicéridos, y disminuyen el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

En la mayoría de los países desarrollados, la hipertensión afecta al 15% de la población general y quizás al 19% de los pacientes con esquizofrenia, en gran parte debido a la obesidad. Además, estos pacientes registran una mayor incidencia de falta de adhesión al tratamiento antipsicótico, que conlleva a la misma falta de adhesión al tratamiento farmacológico de la hipertensión.

La obesidad es la principal causa evitable de muerte por cualquier cáncer y EC, y también motivo de síndrome metabólico. En los EE.UU., el 27% de la población general y el 42% de los pacientes con esquizofrenia tienen un índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 que, en estos pacientes, se debería a la misma enfermedad y a los efectos relacionados con las drogas antipsicóticas atípicas. Basados en la proyección del *Framingham Heart Study*, algunas de estas drogas –en teoría– producirían 416 muertes más por cada 100 000 personas en 10 años para aquellos con un IMC inicial ≥ 27 , quienes también aumentan 10 kilos más. En un estudio, el mayor incremento del peso –de casi 7 kilos– se observó en aquellos pacientes tratados con clozapina y olanzapina.

Tanto en la población general como en los pacientes con esquizofrenia, la mayoría de los casos de diabetes los causa la obesidad, que también se asocia con hipertensión y dislipidemia. Entre los pacientes con esquizofrenia, se estima que la diabetes es de 1.5 a 2 veces más frecuente que en la población general. Además, algunos de los antipsicóticos atípicos –no todos– se asocian con aumento de peso, en los niveles de insulina y resistencia a la insulina, y otros incrementan directamente el riesgo de diabetes. En un estudio reciente, la olanzapina se asoció con mayor riesgo significativo de esta enfermedad, de 5.8 veces, en comparación con los pacientes que no reciben antipsicóticos, y de 4.2 veces mayor riesgo comparados con los sujetos tratados con antipsicóticos típicos.

Discusión

En los pacientes con esquizofrenia se observan numerosos parámetros clínicos de riesgo para EC, principal causa de su reducida expectativa de vida. Las estrategias de prevención y tratamiento deberían incluir el aliento de estilos de vida saludables, abandono del hábito de fumar, alimentación y niveles de actividad apropiados, integración a los servicios médicos, pesquisa y tratamiento.

El NCEP-ATP III sugiere que teóricamente se puede alcanzar una reducción del 35% en los niveles de LDLc con cambios en el estilo de vida, pero en la práctica sólo se alcanza aproximadamente el 5%. A pesar de los beneficios teóricos de tales modificaciones en el estilo de vida, hay pocas estrategias –si es que existe alguna– que resultan efectivas para la modificación del riesgo cardiovascular en pacientes con esquizofrenia. Específicamente, aunque la incidencia de tabaquismo en la población general disminuyó de más del 50% a menos del 25%, en los pacientes con esquizofrenia es mayor del 70%. Estas consideraciones enfatizan la importancia de elegir un tratamiento antipsicótico que no afecte en forma adversa el riesgo cardiovascular.

Se comunicó que los ácidos grasos omega-3 reducen el riesgo de EC y, en pacientes con esquizofrenia, se hallaron niveles más bajos que el promedio.

Conclusiones

Las modificaciones en el estilo de vida son fundamentales para la reducción de los factores de riesgo de EC en pacientes con esquizofrenia, que tienen mayor riesgo que la población general. Esta situación se exagera por diferentes obstáculos; por ejemplo, la falta de adhesión al tratamiento antipsicótico, que se observa en el 50% o más de los casos en algún momento durante la evolución de su enfermedad. Otras

dificultades son la falta de búsqueda de atención médica, aun durante un síndrome coronario agudo, y que la atención que reciben resulta subóptima, dado que en estos pacientes, en general, se efectúan menos procedimientos cardiovasculares que en la población general.

Estas consideraciones llevan a una modificación poco favorable de los factores de riesgo cardiovasculares. Algunas drogas antipsicóticas atípicas –olanzapina, clozapina, quetiapina y risperidona– producen un aumento de peso significativo, en contraste con la ziprasidona. Además, los pacientes que cambian de olanzapina a este último agente experimentan una reducción de peso significativa. En consecuencia, en estos pacientes el objetivo podría consistir en la prescripción de drogas antipsicóticas con probabilidades menores de afectar en forma adversa los principales factores de riesgo de EC, como la ziprasidona.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dato48/06503002.htm

6 - Incidencia de Disfunción Eréctil en 800 Pacientes con Hipertensión: Estudio Multicéntrico Nacional Egipcio

Mittawae B, El-Nashaar A, Fouda A y colaboradores

Departments of Andrology, Sexology and STDs and Internal Medicine, Cairo University, El Cairo, Egipto

[*Incidence of Erectile Dysfunction in 800 Hypertensive Patients: A Multicenter Egyptian National Study*]

Urology 67(3):575-578, Mar 2006

La hipertensión eleva considerablemente el riesgo de disfunción eréctil; en cambio, el tratamiento antihipertensivo no lo afecta sustancialmente.

La disfunción eréctil (DE) es una enfermedad muy frecuente. En el *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), el 52% de los hombres de 40 a 70 años presentaba DE, una situación que afecta considerablemente la calidad de vida de los pacientes y sus parejas. Se estima que la hipertensión y sus complicaciones representan algunas de las causas más importantes de mortalidad en el mundo desarrollado. Las cifras elevadas de presión arterial, cuando se prolongan en el tiempo, ejercen efectos deletéreos sobre toda la vasculatura, incluso la del pene. De allí que la hipertensión arterial también representa una de las causas más importantes de DE.

Aunque existen numerosos fármacos que actúan eficazmente y disminuyen la presión arterial, los efectos sobre la DE no son homogéneos. Por ejemplo, Lundberg y col. demostraron que la DE es más frecuente en pacientes tratados con bloqueantes alfa o con agentes que ejercen bloqueo alfa y beta y con derivados de la guanidina, en comparación con pacientes que reciben bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o diuréticos. En teoría, los inhibidores del calcio y los bloqueantes alfaadrenérgicos serían las mejores opciones para revertir la DE, respecto de otras drogas antihipertensivas.

En pacientes con hipertensión arterial, varios factores contribuyen con la aparición de DE, entre ellos, el compromiso aterosclerótico de la vasculatura del pene, la disfunción del endotelio y los cambios neurodegenerativos (como los que se producen en pacientes que también presentan diabetes). Por su parte, ciertas drogas –antihipertensivos y antidepressivos– se asocian con mayor riesgo de DE.

Actualmente, cuando el tratamiento de la DE resulta exitoso, surgen interrogantes importantes en relación con la posibilidad de aparición de interacciones farmacológicas, adhesión,

riesgos cardiovasculares y efectos del tratamiento sobre las otras enfermedades de base, de manera tal que la investigación al respecto debe responder paulatinamente todos estos puntos. Recientemente se halló una mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes que presentaban concomitantemente hipertensión y DE. No obstante, añaden los autores, las estimaciones obtenidas a partir de estudios norteamericanos y europeos tal vez no sean adecuadas para reflejar la verdadera prevalencia de DE en los países en vías de desarrollo, esencialmente porque la mayoría de las investigaciones se llevó a cabo en poblaciones de raza blanca con un nivel de vida favorable.

La verdadera frecuencia de DE en varones de Egipto no se ha establecido con precisión. En esta oportunidad, se analizó una muestra de 800 pacientes egipcios con hipertensión con la finalidad de determinar la incidencia y gravedad de DE y de otros trastornos sexuales.

Materiales y métodos

Los pacientes con hipertensión documentada se seleccionaron aleatoriamente a partir de tres amplios hospitales –Cairo University Hospital y los hospitales militares *Maadi* y *Kobri El-Kobba*–. Todos los participantes completaron un cuestionario detallado que permitió conocer la historia clínica con especial atención en los antecedentes de hipertensión (duración, tratamiento recibido, adhesión y presencia de complicaciones). La función sexual se valoró por medio del *International Index of Erectile Function* (IIEF), un instrumento válido y confiable para establecer la funcionalidad en 5 dominios de actividad sexual en los hombres: función eréctil, orgasmo, deseo sexual, satisfacción con la relación y satisfacción global. Según el puntaje de la escala se consideró que los pacientes no tenían DE (25 a 30 puntos), presentaban DE leve (19 a 24 puntos), moderada (13 a 18 puntos) o grave (1 a 12 puntos).

Resultados

Los pacientes evaluados tenían en promedio 59.2 años (28 a 75); el 89.2% estaba casado, el 8.5% era soltero o viudo y el 2.2% estaba divorciado. El diagnóstico de hipertensión se había efectuado aproximadamente a los 46 años y los pacientes llevaban alrededor de 13 años de terapia.

El 82.3% de los hombres ingería casi siempre su fármaco antihipertensivo, mientras que el 17.7% había olvidado alguna dosis, en pocas oportunidades. Ningún participante mostró complicaciones para completar el cuestionario IIEF: los pacientes con DE tuvieron un puntaje sustancialmente más bajo respecto de los hombres sin la enfermedad.

El 47% de los pacientes fumaba hacia aproximadamente 19.2 años y alrededor de 31.2 cigarrillos por día. Sólo el 4% consumía alcohol (una a 2 veces por semana) y ninguno era adicto a drogas (cocaína, opio, marihuana). Las complicaciones más frecuentes asociadas a la hipertensión incluyeron ataque cardíaco (7%), accidente cerebrovascular (6%) e insuficiencia cardíaca (2%). Las enfermedades concomitantes y los factores de riesgo fueron sustancialmente más frecuentes en pacientes con DE en comparación con aquellos con función sexual normal ($p < 0.05$). No se halló ninguna asociación sustancial entre el tipo de antihipertensivo o el número de fármacos empleados en el tratamiento de la presión arterial y la frecuencia de DE.

El 92.3% de los 800 pacientes refería actividad sexual regular (una a dos veces por semana) y el 43.2% presentaba DE ($n = 346$): 5%, 12% y 26.2% tenía DE leve, moderada o grave, respectivamente. Los pacientes con hipertensión y DE no difirieron de los restantes en términos de seguimiento y cumplimiento. Se constató una fuerte correlación entre la duración de la hipertensión y de la DE ($p < 0.01$, $r = 0.4$). Sólo el 12% de los sujetos con DE refería tratamiento específico para el trastorno sexual: el 88% de ellos utilizaba los nuevos inhibidores orales de la fosfodiesterasa 5, mientras que el 12% se aplicaba inyecciones intracavernosas.

Discusión

Según los autores, este estudio realizado en una población masculina de Egipto es el primero en analizar la prevalencia y las características de la DE en pacientes con hipertensión con una herramienta diagnóstica validada. Los hallazgos demuestran una elevada prevalencia de DE (43.2%); una cifra considerablemente más alta que la que se encontró en la población general de ese país, del 23.5%. Sin embargo, la frecuencia fue semejante a la referida por un trabajo español realizado en más de 2 000 pacientes con hipertensión (45.8%). No obstante, globalmente, los resultados de los estudios al respecto no mostraron cifras completamente homogéneas, probablemente por las características de las poblaciones evaluadas, por el tamaño de la muestra y el instrumento diagnóstico empleado en las diversas investigaciones. Aun así, todos los estudios coinciden en que la prevalencia de DE es más alta en pacientes con hipertensión arterial respecto de la población masculina en general.

Se vio que el IIEF es muy flexible para pacientes de habla no inglesa; aun así se requieren versiones validadas. No se constataron diferencias en el puntaje de este instrumento en los pacientes con DE con hipertensión y la población general con DE, un fenómeno que sugiere que la elevación de la presión arterial disminuye globalmente la funcionalidad eréctil, probablemente con más compromiso de los dominios de orgasmo y satisfacción sexual. Asimismo, sólo el 7.7% de los pacientes era sexualmente inactivo, lo cual parece indicar que el deseo sexual se mantiene relativamente preservado.

Las características demográficas de los pacientes estudiados en esta oportunidad fueron similares a las de la población general, con DE y sin ella. Los autores señalan que varios factores físicos y psicológicos participan en la función eréctil y que el compromiso de cualquiera de ellos puede originar DE. La diabetes, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia y el hábito de fumar son factores de riesgo conocidos de DE y de enfermedad cardiovascular.

Por su parte, la mayor frecuencia de estos factores de riesgo en los pacientes de la presente serie con hipertensión y DE, en comparación con aquellos que sólo presentan hipertensión, manifiesta la importancia del efecto deletéreo de su combinación sobre la funcionalidad sexual. La mayoría de los pacientes presentaba hipertensión de larga data y recibía tratamiento antihipertensivo con una o varias drogas. Muchos fármacos antihipertensivos pueden ser causa o agravar la DE, como un efecto adverso asociado; sin embargo, en la presente investigación no se observaron indicios de que el tratamiento para la presión arterial en sí mismo ocasionara un efecto particularmente desfavorable en términos de función sexual. De hecho, ningún esquema en especial se asoció con más riesgo, un fenómeno que ya se había observado en una investigación anterior de diseño similar.

Un fenómeno importante del estudio actual señaló la fuerte correlación entre la duración de la DE y la de la hipertensión, una observación que sugiere que en pacientes con hipertensión, la DE es consecuencia fundamentalmente de los cambios vasculares y no del tratamiento antihipertensivo. La DE fue más grave en pacientes con hipertensión arterial que en la población general: el 38.2% de los sujetos evaluados presentó DE moderada o grave en comparación con el 23.5% referido por Seyam y col. y el 11% encontrado en el MMAS. No obstante, señalan los expertos, las dos investigaciones comentadas fueron poblacionales y utilizaron escalas diferentes para valorar la DE, un hecho que complica la comparación de los resultados.

Aunque la demanda de asistencia médica fue elevada, sólo el 12% de las consultas obedeció a DE, probablemente porque los pacientes se preocupan más por la hipertensión arterial, dado que saben que es una enfermedad que puede involucrar compromiso vital. Un hallazgo interesante señaló que la mayoría de los pacientes con tratamiento por el trastorno sexual recibía inhibidores de la fosfodiesterasa 5 a pesar de la preocupación popular que existe en relación con el empleo de sildenafil en pacientes con hipertensión.

Conclusiones

Los resultados revelan una mayor prevalencia de DE en varones de Egipto con hipertensión; además, la presencia de otra enfermedad o factor de riesgo eleva aún más la probabilidad de aparición del trastorno sexual. Por el contrario, el tratamiento antihipertensivo no parece influir decisivamente en la DE.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06511005.htm

7 - Anormalidades Electrocardiográficas que Predicen Eventos y Mortalidad en la Cardiopatía Isquémica en Mujeres Posmenopáusicas. El Estudio *Women's Health Initiative*

Rautaharju P, Kooperberg C, Larson J, LaCroix A

EPICARE Center, Department of Public Health Sciences, Wake Forest University, Winston-Salem; Division of Public Health Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, EE.UU.

[*Electrocardiographic Abnormalities that Predict Coronary Heart Disease Events and Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative*]

Circulation 113(4):473-480, Ene 2006

En las mujeres, independientemente de si tienen enfermedad cardiovascular, un infarto antiguo en el electrocardiograma y un ángulo QRS/T amplio son predictores de eventos y muerte cardiovasculares.

En general, los estudios poblacionales comunicaron que las anomalías electrocardiográficas en las mujeres tienen un valor pronóstico bajo o no significativo y esto posiblemente se relacione con que han tenido un poder estadístico inadecuado para evaluar el riesgo en esa población.

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) brinda una oportunidad única para investigar el riesgo de eventos mortales y no mortales de una variedad de anomalías electrocardiográficas en una gran población de mujeres posmenopáusicas. El objetivo específico de esta investigación consistió en evaluar la contribución de las anomalías en la repolarización ventricular para predecir eventos asociados con cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovascular en comparación con alteraciones en la repolarización ventricular, como infarto agudo de miocardio (IAM), de acuerdo con los criterios del electrocardiograma (IAM-ECG).

Material y métodos

El WHI abarcó 40 centros de los EE.UU. y estudió los factores de riesgo y la prevención de causas frecuentes de mortalidad, morbilidad y deterioro en la calidad de vida en las mujeres. Las 40 786 pacientes elegidas para el presente estudio habían participado del *dietary modification study* (n = 68 133), de las cuales se excluyeron 27 347 que ingresaron en estudios aleatorizados sobre terapia hormonal. El grupo de estudio lo constituyeron 38 283 mujeres y fue estratificado, según las características cardiovasculares iniciales, en mujeres con enfermedad cardiovascular basal (n = 2 568) y mujeres libres de enfermedad cardiovascular al ingreso (n = 35 715).

Los criterios de valoración abarcaron los eventos cardiovasculares (fatales y no fatales) y la mortalidad por cardiopatía isquémica. El período de seguimiento fue de más de 9.2 años, con un promedio de 6.2 años, y entre aquellas que presentaron un evento, el tiempo promedio fue de 3.5 años.

De todas las mujeres se obtuvo un ECG de 12 derivaciones bajo procedimiento estrictamente estandarizado en todos los

centros clínicos. Las variables consideradas para predicción de riesgo incluyeron algunas características de las formas y amplitudes de las ondas de la repolarización. Uno de los parámetros considerados fue el ángulo QRS/T, que es el ángulo espacial entre los vectores del QRS y la onda T.

Resultados

De la población incluida, el 82.3% era de raza blanca, el 10.2% eran mujeres negras, el 3.3% hispanas y el 4.2% de otras razas o desconocida. La edad promedio fue de 62.1 años. El 51.4% recibía tratamiento hormonal. Al ingreso, el 1.8% tenía antecedentes de infarto; el 1.1%, de revascularización coronaria, y el 3.4%, de angina de pecho. El ángulo QRS/T fue el denominador común en las correlaciones entre las variables que reflejaron una secuencia alterada en la repolarización ventricular (redondez de la onda T, TV1, TV5 y gradiente del ST en V5 [STV5]). El ángulo QRS/T también correlacionó con el voltaje de Cornell. En total, 9 de 12 variables del ECG fueron predictoras significativas de eventos cardiovasculares en el modelo de variables ECG únicas.

El predictor electrocardiográfico más fuerte fue el ángulo QRS/T con un incremento de casi 2 veces en el riesgo.

El IAM-ECG también fue un predictor poderoso, con un incremento del riesgo relativo del 62%. El modelo multivariado confirmó el papel dominante del ángulo QRS/T y del IAM-ECG como predictores de eventos cardiovasculares. El intervalo QT prolongado (QTrr ≥ 437 ms) también fue un elemento significativo.

Respecto de la predicción de riesgo de mortalidad, el ángulo QRS/T y el IAM-ECG también fueron los predictores más poderosos, con índices de riesgo de 2.70 y 2.14, respectivamente. El riesgo se incrementó más de 2 veces por el alto voltaje del QRS no dipolar, el 95% por la baja variabilidad de la frecuencia cardíaca, el 80% por la baja amplitud de TV5 y el 63% por la depresión del STV5.

El riesgo anual para eventos cardiovasculares en la población incluida en el presente estudio fue de 27.5/10 000 y de 5.97/10 000 para mortalidad cardiovascular.

Discusión

Un ángulo QRS/T amplio y otras 6 variables de la repolarización fueron predictores significativos de eventos cardiovasculares, además del IAM-ECG. Los predictores más importantes fueron el ángulo QRS/T amplio, el QT prolongado y el IAM-ECG. El ángulo QRS/T amplio y otras tres variables de la repolarización –el IAM-ECG, el aumento del voltaje QRS no dipolar y la baja variabilidad de la frecuencia cardíaca– fueron predictores significativos de mortalidad. De éstas, el ángulo QRS/T amplio, el IAM-ECG y el QT prolongado (en mujeres sin enfermedad cardiovascular) fueron los predictores ECG dominantes de riesgo de mortalidad.

En general, estos resultados indican que diversas variables de la repolarización son predictoras significativas de eventos y de mortalidad cardiovascular, con un exceso de riesgo particularmente fuerte para un ángulo QRS/T amplio, similar al riesgo asociado con IAM-ECG. Esto sucede cuando la secuencia de la repolarización se vuelve anormal, ya sea como una anomalía primaria o secundaria a una repolarización ventricular alterada, como sucede en los bloqueos de rama, los cuales fueron excluidos en este estudio.

En general, los estudios previos informaron un valor pronóstico bajo o no significativo de las anomalías electrocardiográficas en las mujeres. Algunos de ellos comunicaron un aumento del riesgo para la desviación anormal del eje de la onda T. El *Copenhagen Heart Study* incluyó hombres y mujeres de 35 a 74 años y comparó el valor predictivo de 5 grupos de anomalías electrocardiográficas. No se encontró interacción entre el sexo y estas anomalías, con mayor riesgo para la onda T negativa y la depresión del ST con onda T negativa. El *Cardiovascular Health Study* tampoco halló diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto del riesgo de mortalidad de las anomalías en la repolarización.

Conclusiones

Con frecuencia, en las mujeres, las anomalías en la repolarización se ignoran debido a que se las considera de poca importancia. Los resultados del presente estudio sugieren que en mujeres con antecedentes de enfermedad cardiovascular o sin ellos, un IAM-ECG previo y un ángulo QRS/T amplio, que indican una secuencia anormal en la repolarización ventricular, son los predictores electrocardiográficos más importantes de eventos cardiovasculares futuros y muerte cardiovascular. La diferencia anual en la incidencia de eventos en mujeres con ángulo QRS/T amplio o un IAM-ECG fue sustancial comparada con las mujeres de los grupos controles, y la diferencia de eventos por otros predictores electrocardiográficos también fue considerable. Actualmente, el ángulo QRS/T no se informa rutinariamente en la electrocardiografía clínica. El valor de este ángulo y de otras variables de la repolarización deberían ser temas importantes para investigaciones futuras. Además, el significado del QRS no dipolar necesita confirmarse en estudios independientes.

Dada la importancia de este problema de salud en las mujeres posmenopáusicas, la presencia de anomalías electrocardiográficas puede justificar la intensificación de los esfuerzos para la prevención primaria o secundaria.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06607000.htm

8 - La Obesidad en Comparación con la Actividad Física en la Predicción del Riesgo de Enfermedad Coronaria en Mujeres

Li T, Rana J, Manson J y colaboradores

Departments of Nutrition and Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston; Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, EE.UU.

[Obesity as Compared with Physical Activity in Predicting Risk of Coronary Heart Disease in Women]

Circulation 113(4):499-506, Ene 2006

La obesidad y el sedentarismo contribuyen a la enfermedad coronaria en las mujeres, por lo que es recomendable que mantengan un peso saludable y realicen actividad física.

Puesto que la obesidad y el sedentarismo constituyen importantes factores de riesgo de enfermedad coronaria (EC), se considera que una intervención efectiva para su prevención sería la modificación de estos factores. De todos modos, todavía se discute la importancia relativa de cada uno de ellos como predictores de riesgo de la enfermedad.

En un estudio relativamente pequeño llevado a cabo en mujeres, en su mayoría con EC preexistente, los puntajes de aptitud física se asociaron en forma independiente con la incidencia de la enfermedad, no así las medidas relacionadas con la obesidad; por lo tanto, no resulta claro si estos resultados son aplicables a las mujeres sanas. Además, según un informe reciente de los autores, el índice de masa corporal (IMC) y la actividad física predijeron de manera independiente tanto la mortalidad total como la debida a causas específicas.

Los investigadores realizaron un estudio para evaluar las relaciones independientes y conjuntas del ejercicio y las medidas de adiposidad (IMC, circunferencia de la cintura y relación cintura-cadera [RCC]) con la incidencia de EC durante 20 años de seguimiento en el *Nurses' Health Study* (NHS).

Métodos

En 1976 se estableció la cohorte del NHS con 121 700 enfermeras de entre 30 y 55 años, quienes a partir de entonces y cada 2 años contestaron un cuestionario acerca de su historia médica y estilo de vida. El cuestionario de 1980 incluyó una pregunta sobre el peso que tenían a los 18 años, que fue respondida por el 80% de las enfermeras. Además, a partir de ese año, la dieta y la actividad física fueron evaluadas mediante cuestionarios validados.

Participaron de este análisis 88 393 mujeres, luego de excluir las que informaron enfermedad cardiovascular o cáncer a partir de 1980.

El IMC (expresado en kg/m²) fue calculado para evaluar la obesidad global. Los pesos declarados por las mujeres fueron validados en 184 participantes y presentaban una elevada correlación con los medidos, incluido el peso a los 18 años. En 1986 las participantes del NHS informaron las medidas de circunferencia de cintura (a nivel umbilical) y de cadera (la mayor circunferencia).

Las mujeres fueron interrogadas respecto de la actividad física que realizaban –número promedio de horas de actividades recreativas moderadas (marcha rápida) o intensas (deportes vigorosos y trote) durante el año previo– en los cuestionarios de 1980 y 1982.

En 1986, 1988, 1992, 1996 y 1998 el cuestionario incluyó el tiempo promedio semanal dedicado a las siguientes actividades: caminata, trote, ciclismo, natación, tenis y calistenia. Con esta información, los autores calcularon el promedio de tiempo empleado por semana en la realización de actividades moderadas a intensas.

El criterio de valoración principal del estudio fue la incidencia de EC, que incluyó muerte por causa de la enfermedad e infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal sucedido entre 1980 y 2000. El IAM fue confirmado de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud: síntomas más cambios en el electrocardiograma o elevación de los niveles de enzimas cardíacas.

Las mujeres fueron agrupadas en categorías de IMC (que fue medido en 1980): < 18.5, bajo peso; ≥ 25, sobrepeso; ≥ 30, obesidad clase 1; ≥ 35, obesidad clase 2, y ≥ 40, obesidad clase 3. Se calculó la evolución del peso desde que tenían 18 años hasta 1980, y se agrupó a las participantes en 5 categorías: pérdida ≥ 4 kg, estabilidad (modificación del peso < 4 kg), aumento de 4 a 10 kg, de 10.1 a 19.9 kg, de 20 a 39.9 kg y ≥ 40 kg. Se establecieron 3 categorías de actividad física: < 1 h/semana, 1 a 3.49 h/semana y ≥ 3.5 h/semana.

Para evaluar los efectos conjuntos de la actividad física y de la adiposidad abdominal sobre la EC, los autores emplearon como base el año 1986. La circunferencia de cintura y la RCC fueron divididas en tercios, con los siguientes puntos de corte: ≤ 28, 28.1 a 31.9 y ≥ 32 pulgadas para la primera y < 0.74, 0.74 a 0.79 y ≥ 0.80 para la RCC.

El riesgo conferido por el sobrepeso o por la actividad física no óptima (< 3.5 h/semana de actividad física moderada o intensa) fue calculado para estimar el porcentaje de EC en la cohorte en estudio, que en teoría no hubiera sucedido si las mujeres hubieran pertenecido al grupo de bajo riesgo.

Resultados

Durante los 20 años de seguimiento se identificaron 2 358 nuevos casos de EC, incluidos 889 de EC fatal y 1 469 de IAM no fatal.

En comparación con las mujeres con IMC de 18.5 y 22.9 (en 1980), aquellas con IMC ≥ 40 presentaron un incremento de 5 veces en el riesgo de EC. El riesgo se incrementó en relación con el aumento del IMC. Esta asociación no se modificó con el ajuste por el puntaje referente a la dieta. Por cada unidad de incremento del IMC, el riesgo de EC aumentó un 8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 7% a 9%).

Un análisis secundario que utilizó el IMC actualizado con un desfase de 4 años entre las mediciones de IMC y los eventos de EC mostró resultados similares; los riesgos relativos (RR) multivariados para las cuatro categorías principales fueron:

IMC 30-32.9, RR 1.96; IMC 33-34.9, RR 2.24; IMC 35-39, RR 2.63; e IMC \geq 40, RR 3.22, en comparación con el IMC 18.5 a 22.9 ($p < 0.0001$). En el análisis multivariado ajustado por antecedentes de hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes, la asociación entre el IMC y la EC se observó algo debilitada.

En comparación con las mujeres de peso normal, aquellas con sobrepeso presentaron un RR de EC de 1.43 y las obesas, de 2.44. El bajo peso no se asoció en forma significativa con el riesgo excepto en aquellas que eran ex fumadoras. Los bajos niveles de actividad física estuvieron relacionados con un incremento escalonado del riesgo de EC ($p < 0.001$). El ajuste por el IMC atenuó algo la asociación inversa, pero la relación permaneció significativa.

En cuanto a los efectos conjuntos del IMC y de la actividad física sobre el riesgo de EC, tanto el aumento del primero como la disminución de los niveles de actividad física se asociaron con este riesgo. Las mujeres obesas sedentarias presentaron el riesgo más elevado (RR = 3.44; IC 95%, 2.81-4.21, $p = 0.98$ para la interacción entre IMC y actividad física). El hábito de fumar en combinación con la obesidad y el sedentarismo incrementó en forma notable el riesgo de EC (RR multivariado para fumadoras obesas sedentarias frente a no fumadoras de peso normal activas = 9.37; IC 95%, 6.45-13.60).

En comparación con las mujeres con un peso estable (aumento o pérdida < 4 kg), aquellas que aumentaron de peso con moderación (4 a 10 kg) entre 1980 y 2000 presentaron un incremento significativo del riesgo de EC (RR = 1.27; IC 95%, 1.12-1.45). Las participantes que aumentaron ≥ 40 kg tuvieron un RR de 3.86 (IC 95%, 3.02-4.94). La asociación entre aumento de peso y EC persistió tanto en mujeres activas como sedentarias ($p = 0.79$ para la interacción entre actividad física y modificación del peso).

El mayor riesgo de EC se observó en las mujeres con la categoría más baja de actividad física y en el mayor tercio de circunferencia de cintura (RR = 2.85; IC 95%, 1.84-4.43) o RCC (RR = 3.03; IC 95%, 1.96-4.68). Las asociaciones entre actividad física u obesidad abdominal y EC fueron independientes ($p = 0.13$ para la interacción entre actividad física y circunferencia de cintura; $p = 0.48$ para la interacción entre actividad física y RCC). En un modelo ajustado por los niveles de actividad física y los factores de riesgo cardiovascular, las asociaciones de la RCC y el IMC con la EC también fueron independientes. En comparación con las participantes con IMC 18.5 a 24.9 y en el tercio más bajo de RCC, aquellas con IMC ≥ 30 y en el tercio más alto de RCC presentaron un RR de EC de 2.94 (IC 95%, 2.21-3.9) ($p = 0.74$ para la interacción).

La prevalencia de mujeres con IMC ≥ 25 o actividad física < 3.5 h/semana fue del 82% en la cohorte, y del 83% entre las no fumadoras. El sobrepeso y el sedentarismo en conjunto estuvieron relacionados con el 32% de los casos de EC en la cohorte y el 46% entre las no fumadoras.

Discusión

Los resultados de este estudio de cohorte en 88 393 mujeres de mediana edad mostraron que la actividad física y la obesidad predicen en forma independiente el riesgo de EC. La actividad física moderada atenuó pero no eliminó el efecto adverso de la obesidad sobre la salud coronaria y la delgadez no contrarrestó el mayor riesgo asociado con el sedentarismo. Las mujeres delgadas físicamente activas fueron las que presentaron el menor riesgo de EC. El aumento de peso durante la edad adulta se asoció con un riesgo significativamente mayor de EC, en forma independiente de los niveles de actividad física.

La relación entre IMC y riesgo de EC resultó algo atenuada luego del ajuste por hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes, pero permaneció estadísticamente significativa.

Por otro lado, se excluyeron las mujeres con enfermedad cardiovascular o cáncer debido al impacto de tales enfermedades sobre el peso y la actividad física.

Los niveles moderados de actividad física, como una caminata rápida de 30 minutos, pueden lograr niveles de

capacidad cardiorrespiratoria asociados con una reducción significativa del riesgo de mortalidad.

Los beneficios de la actividad física no se hallan limitados a las mujeres delgadas; entre aquellas con sobrepeso u obesidad, las físicamente activas presentan menor riesgo de EC en comparación con las sedentarias. La combinación de sedentarismo, obesidad y tabaquismo incrementó en forma notable el riesgo de EC en las mujeres; no obstante, el aumento de la actividad física resulta beneficioso aun en aquellas personas obesas y fumadoras.

Conclusiones

Los resultados de este estudio indican que el IMC, la RCC y el sedentarismo se asocian en forma independiente con el riesgo de EC. Los efectos beneficiosos de la actividad física sobre la EC no parecen ser suficientes para compensar los efectos adversos de la obesidad. Por lo tanto, para la prevención de la EC debe enfatizarse la realización de actividad física regular y tratar de evitar el aumento de peso.

 +Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06510002.htm

9 - Intervenciones sobre la Salud Cardiovascular en Mujeres: ¿Qué Resulta Efectivo?

Krummel D, Koffman D, Bronner Y y colaboradores

West Virginia University School of Medicine, Morgantown; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Morgan State University, Baltimore, EE.UU.

[*Cardiovascular Health Interventions in Women: What Works?*]

Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine
10(2):117-136, Mar 2001

A pesar de la elevada prevalencia de factores de riesgo y morbimortalidad cardiovasculares en las mujeres, muy pocas intervenciones de prevención se orientan hacia esa población.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* formaron en 1997 el Sistema de Salud Cardiovascular de la Mujer. Sus miembros, que representaban a 10 centros de investigación sobre prevención, realizaron una revisión sobre 65 estudios poblacionales basados en modificaciones conductuales en relación con la salud cardiovascular de la mujer.

Epidemiología

En los EE.UU., una de cada cinco mujeres presenta enfermedad cardiovascular (ECV), la cual constituye la principal causa de muerte en mujeres de todos los grupos étnicos. Los factores de riesgo CV pueden ser biológicos: hipertensión, dislipidemia (colesterol total y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad elevados, hipertrigliceridemia y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajo, obesidad y diabetes; conductuales –hábito de fumar, sedentarismo y dieta inadecuada– y psicosociales: bajo nivel socioeconómico, apoyo social insuficiente, depresión y personalidad tipo A. Los factores socioeconómicos, como el bajo nivel educativo e ingresos reducidos, se correlacionan con la morbilidad, la mortalidad y los factores de riesgo CV en mujeres. El 30% de la morbimortalidad CV obedece al tabaquismo y el riesgo depende del consumo. La prevalencia de tabaquismo es mayor en mujeres entre 18 y 44 años (29%) y en aquellas con menores ingresos o menor nivel educativo.

El sedentarismo constituye un factor de riesgo importante para ECV. Las mujeres activas presentan menos enfermedad coronaria que las sedentarias. El 30% de las mujeres estadounidenses no practica actividad física y eso se acentúa

con el paso de los años. Las tasas más elevadas de sedentarismo se observan en mujeres que no completaron la escuela secundaria (47%) o con bajos ingresos (41%).

Por otro lado, las dietas ricas en ácidos grasos saturados y colesterol aumentan el riesgo de ECV, en contraste con las dietas ricas en soja, frutos secos, frutas, vegetales, granos enteros y legumbres, que se asocian con menor riesgo. En las mujeres de hasta 30 años, 15% a 20% cumplen las recomendaciones sobre porcentaje de calorías diarias provenientes de grasas: 14% a 23% para grasas saturadas, 13% a 23% para carbohidratos, 70% a 81% para colesterol y < 5% para fibra.

Materiales y métodos

Los grupos de trabajo realizaron una revisión de la bibliografía sobre epidemiología, hábito de fumar, sedentarismo, dieta, factores de riesgo múltiples y factores psicosociales. Para ello examinaron bases de datos publicadas entre 1980 y 1998 sobre estudios poblacionales de prevención primaria con intervenciones para modificar conductas respecto de la salud en mujeres a partir de los 18 años. Los criterios de valoración principales debían ser tabaquismo, sedentarismo, dieta y lípidos, y los secundarios, presión arterial, peso e índice de masa corporal. Se emplearon estudios cuya muestra estuviera conformada, al menos en dos tercios, por mujeres. La revisión fue presentada en una reunión de expertos en 1998 en Atlanta, Georgia.

Estudios de intervención sobre tabaquismo

En total, fueron incluidos 16 estudios de intervención sobre abandono del tabaco. Un momento importante para que las mujeres abandonen el cigarrillo es durante el embarazo, cuando la motivación para proteger al feto es elevada. Al saber de su estado, 15% a 25% de las mujeres dejan de fumar y el resto reduce a la mitad su hábito. El mayor desafío de la salud pública es lograr que las mujeres se mantengan alejadas del cigarrillo una vez superado el período posparto. Ninguno de los métodos comunicados logró reducir las recaídas. Las tasas de abandono del cigarrillo son inferiores en las mujeres de bajos ingresos (6% a 14% frente a 23% a 40%).

Las intervenciones durante el embarazo pueden realizarse en tres niveles: atención habitual, intervenciones pequeñas e intervenciones múltiples. La atención habitual consiste en consejos sobre riesgos del tabaco relacionados con el embarazo y beneficios del abandono de este hábito en la primera visita prenatal. Las tasas de abandono resultantes son de 2% a 3%. Las intervenciones pequeñas –que incluyen asesoramiento individual para dejar de fumar junto con folletos educativos– incrementan las tasas de abandono a 6% a 10%. Por último, las intervenciones múltiples incluyen asesoramiento en cada visita prenatal, manuales, contactos múltiples, incentivos, apoyo social, un diario personal y fijación de metas en cada visita, así como de un día para dejar el hábito. Esto eleva las tasas de abandono a entre el 10% y el 25%.

Los predictores positivos de abandono incluyeron menor cantidad de cigarrillos y mayor nivel educativo y económico, con tasas de abandono > 25% en mujeres que terminaron la escuela secundaria o que no recibían asistencia social. Un fuerte predictor negativo fue la exposición regular a otros fumadores.

Las intervenciones en el lugar de trabajo reducen el tabaquismo en 10% a 20% y los mejores resultados se logran en empleados de nivel socioeconómico elevado y en grandes fumadores. Sin embargo, de los estudios realizados hasta la fecha, no queda claro qué tipo de intervención a nivel laboral es mejor para incrementar el abandono del tabaco entre las mujeres.

La mayoría de los estudios sobre abandono del tabaco en la comunidad combinaron intervenciones en los medios de comunicación y abordaje individual (manuales, consejo telefónico), con tasas de abandono de 6% en el seguimiento a 2 años, principalmente en grandes fumadores o individuos con

mayor apoyo, independientemente del sexo. El estudio definitorio a nivel comunitario comprendió 22 comunidades con 11 grupos de intervención y 11 grupos control durante 4 años, sin diferencias significativas en las tasas de abandono entre hombres y mujeres. En general, las mujeres tienen mayor probabilidad de participar en programas comunitarios pero menor probabilidad de dejar de fumar que los hombres.

Intervención sobre el sedentarismo

En total, 19 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Para muchas mujeres resulta difícil alcanzar niveles óptimos de actividad física. En el ámbito de la atención de la salud, el consejo individualizado sobre la realización de ejercicio resultó exitoso, con un incremento a corto plazo de la realización de actividad física.

Las estrategias conductuales como autoevaluación diaria, retroalimentación e incentivos resultaron efectivas para incrementar el nivel de actividad física, aunque se desconoce su alcance a largo plazo. Las mujeres respondieron mejor a las recomendaciones sobre modificación del estilo de vida que a los consejos sobre ejercicios estructurados. El gasto de energía con las actividades de la vida diaria podría mejorar el estado físico en mujeres muy atareadas. Para muchas mujeres resulta más ventajoso realizar ejercicio en el hogar que ir al gimnasio. Además, parecen beneficiarse de estrategias que proveen refuerzo externo por un profesional de la salud o un instructor.

Intervenciones sobre la dieta

A pesar de la mejoría de los niveles de colesterol en la población general, 76% de las mujeres de 50 años en adelante requieren intervención dietaria para reducir esos niveles. Se deben llevar a cabo estrategias efectivas para ayudar a las mujeres a que logren una nutrición sana, en especial al tener en cuenta que la ECV constituye la primera causa de muerte en este grupo poblacional. Sin embargo, muy pocos estudios de intervención sobre alimentación se orientaron hacia las mujeres o hacia sus necesidades para cada etapa de la vida. En esta revisión se incluyeron 8 estudios que emplearon intervenciones nutricionales para reducir el riesgo CV en mujeres.

Dos estudios referidos al ámbito de la salud sugirieron que las intervenciones pueden producir modificaciones alimentarias a corto plazo. El estudio de intervención para modificación dietaria más intensivo realizado hasta la fecha fue el *Women's Health Trial*, sobre una dieta reducida en grasas en mujeres en riesgo de cáncer de mama. Las pacientes participaron de sesiones grupales dirigidas por nutricionistas. A los 36 meses de seguimiento, el 70% de las participantes mantuvo la meta de ingesta de grasas. El éxito se debió a la motivación de las mujeres, a las intervenciones intensivas y al empleo de teorías conductuales para producir cambios.

El programa DIET, realizado en dos poblaciones de adultos de mayor edad, empleó manuales y videos como herramientas educativas, reforzados por talleres dirigidos por nutricionistas. Los participantes experimentaron una significativa pérdida de peso (3.2 kg), reducción de la glucemia e incremento de HDLc. Esto sugiere que un programa cognitivo conductual sobre dieta y ejercicio puede ser útil para adultos mayores para perder peso y afectar el perfil lipídico y la glucemia y, por ende, reducir el riesgo CV.

En general, la escasez de intervenciones dietarias dirigidas a las mujeres dificulta determinar qué estrategias son exitosas en este grupo.

Intervención sobre factores de riesgo múltiples

En total, 8 estudios emplearon intervenciones multifactoriales (sobre el sedentarismo, la dieta y el hábito de fumar) para reducir la incidencia de ECV. Debido a que se emplearon diferentes tipos de intervenciones no puede deducirse qué estrategia fue la mejor. En los últimos 10 años hubo varias intervenciones multifactoriales a gran escala para reducir el riesgo de ECV; sin embargo, ninguna de ellas estuvo específicamente orientada a las mujeres. En general, los

factores de riesgo que se modificaron debido a las intervenciones fueron la presión arterial, el colesterol y el tabaquismo, aunque otros factores de riesgo no fueron afectados en forma significativa (obesidad, dieta y ejercicio). Estos resultados sugieren que los abordajes multifactoriales podrían no ser ideales para las mujeres. Se requiere más investigación para determinar el abordaje de intervención óptimo.

Estudios de intervención sobre factores psicosociales

Las redes sociales de apoyo predicen el riesgo de mortalidad a largo plazo por varias causas, en especial por ECV. El aislamiento social parece tener efectos negativos sobre la salud CV en mujeres. Por el contrario, el apoyo social es efectivo para la modificación conductual respecto del tabaquismo, la dieta y el sedentarismo.

Existen pruebas sobre la relación entre estrés psicosocial y enfermedad coronaria. El estrés puede asociarse con mayor riesgo de ECV en las mujeres debido a factores ocupacionales, como mayor presión laboral, paga reducida y distribución desigual de las responsabilidades en el hogar. No obstante, se diseñaron muy pocas intervenciones comunitarias psicosociales para la salud CV exclusivamente para mujeres.

Conclusiones

A pesar de la elevada prevalencia de factores de riesgo y de morbilidad y mortalidad por ECV en las mujeres, muy pocas intervenciones clínicas o de salud pública para la prevención primaria se orientaron hacia este grupo poblacional, y los efectos de estas intervenciones han sido poco estudiados.

Por último, los autores señalan que aún resta mucho por hacer para mejorar la salud CV en las mujeres y para identificar la mejor forma de ayudarlas para que adopten estilos de vida saludables.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat048/06504005.htm

10 - Efecto del Tratamiento de Muy Alta Intensidad con Estatinas sobre la Regresión de la Aterosclerosis Coronaria. El Estudio ASTEROID

Nissen S, Nicholls S, Sipahi I y colaboradores

Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, EE.UU.

[Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The Asteroid Trial]

JAMA 295(13):1556-1565, Abr 2006

En pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento con 40 mg/día de rosuvastatina provocó una regresión significativa en la carga de ateroma.

A la fecha no existe acuerdo unánime en relación con el objetivo final en el nivel de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) a alcanzar en pacientes con enfermedad coronaria. Recientemente, varios estudios informaron que un tratamiento más intenso con estatinas produce una reducción mayor de la evolución adversa cardiovascular. En consecuencia, actualmente las guías recomiendan alcanzar objetivos más agresivos en los niveles de LDLc (menos de 70 mg/dl [1.8 mmol/l]) para la prevención secundaria en algunos pacientes con alto riesgo. Recientemente, el ultrasonido intravascular (USIV) emergió como el procedimiento predominante para evaluar la progresión de la aterosclerosis coronaria.

La hipótesis de los autores fue que el tratamiento intensivo con estatinas, con el objetivo de alcanzar niveles muy bajos de LDL, particularmente si se consiguen junto con una elevación sustancial del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), podría inducir regresión en la aterosclerosis coronaria. En consecuencia, el estudio ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) se diseñó para examinar los efectos de este tratamiento sobre la progresión de la enfermedad coronaria evaluada mediante USIV. La rosuvastatina es la estatina introducida más recientemente y produce una mayor reducción de los niveles de LDLc y un mayor incremento en los niveles de HDLc que los agentes disponibles anteriormente.

Material y métodos

Los pacientes elegibles fueron aquellos mayores de 18 años que por alguna indicación clínica requerían la realización de una coronariografía. Los criterios de inclusión fueron tener al menos una obstrucción mayor del 20% de estrechamiento luminal en algún vaso coronario. La arteria objetivo para el examen con USIV no debía ser pasible de angioplastia ni producir una obstrucción mayor del 50%. Ningún paciente había recibido estatinas durante más de 3 meses en los últimos 12 meses. Se excluyeron los pacientes con un nivel de triglicéridos de 500 mg/dl o más o con diabetes mal controlada.

Se seleccionó el esquema de 40 mg/día de rosuvastatina debido a informes previos compatibles con la mayor reducción de la LDL que cualquier estatina al momento del inicio del estudio, y debido a que produce un aumento significativo en los niveles de HDLc. Todos los pacientes recibieron la misma dosis porque se consideró éticamente inaceptable incluir un grupo placebo o con tratamiento menos intensivo en esta población de alto riesgo. Luego de un período de tratamiento activo de 24 meses se repitió el USIV; si entre los 18 y los 24 meses algún paciente requirió coronariografía, el USIV de final del estudio se realizó en ese momento. Las imágenes se analizaron por operadores que no conocían la fecha de los estudios, es decir, no sabían cuál era el estudio basal ni cuál el del final de la investigación.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el volumen porcentual del ateroma (VPA). Se calculó el cambio en el VPA teniendo en cuenta los valores inicial y final.

El segundo criterio principal de valoración de eficacia fue el cambio nominal (valor al final del tratamiento menos el valor basal) en el volumen total del ateroma (VTA) en los 10 mm del segmento arterial con el mayor volumen de la placa en el estudio basal (el segmento más enfermo). Un criterio secundario de valoración fue el cambio normalizado en el VTA.

Resultados

En total, 507 pacientes reunieron los criterios de inclusión, pero se obtuvo un USIV evaluable al ingreso y al final del estudio en 349 participantes. Las características basales de los 158 pacientes en quienes no se completó el estudio fueron similares a los 349 que sí lo completaron.

El nivel medio de LDLc fue de 60.8 mg/dl, lo que representó una reducción con respecto a los valores basales del 53.2%. Aproximadamente el 75% de los pacientes alcanzaron un promedio de LDLc menor de 70 mg/dl durante el tratamiento. El nivel promedio de HDLc durante el estudio fue de 49 mg/dl, con un incremento del 14.7% desde el ingreso. La relación promedio de LDL/HDL se redujo de 3.2 a 1.3.

Los tres criterios de valoración de eficacia mostraron una regresión significativa. Para el criterio principal de VPA, la disminución promedio fue de -0.98% y la mediana de -0.79%. Para el segundo criterio de eficacia, el cambio en el volumen del ateroma, fue -6.1 mm³ y la mediana del cambio de -5.6 mm³. Este cambio representó una reducción mediana de 9.1% en el volumen del ateroma en el vaso más enfermo.

Con respecto al criterio secundario, el VTA, se observó una reducción mediana del 6.8% en el volumen del ateroma. En relación con el VPA, el 63% de los pacientes tuvieron

regresión y el 36.4% progresión. Para el segundo criterio principal, el cambio en el segmento más enfermo, el 78.1% de los pacientes tuvieron regresión y el 21.9% progresión.

El régimen de 40 mg/día de rosuvastatina fue bien tolerado. La incidencia de elevación de las enzimas hepáticas fue comparable a los informes de estudios recientes que utilizaron dosis máximas de estatinas. No se observaron casos de rabdomiólisis ni efectos adversos serios relacionados con el tratamiento.

Discusión

El objetivo de esta investigación fue producir una regresión de la enfermedad aterosclerótica definida explícitamente en el modelo del estudio. En consecuencia se seleccionaron parámetros preespecificados de eficacia y el estudio se diseñó para que tanto la progresión como la falta de progresión se consideraran un fracaso en alcanzar los criterios principales de valoración. Sólo la regresión, definida como una reducción de la carga de ateroma medida con USIV con un intervalo de confianza que no incluya cero, produciría resultados satisfactorios. El presente estudio demostró regresión de acuerdo con los tres criterios de eficacia con un alto nivel de significación estadística.

La regresión se alcanzó mediante la reducción de los niveles de LDLc a un promedio de 60.8 mg/dl junto a un incremento significativo en los niveles de HDLc. Los niveles de LDLc alcanzados fueron los menores observados en un estudio de progresión de la aterosclerosis con estatinas, y el aumento en el HDLc excedió los efectos informados en investigaciones previas con estos fármacos.

En este trabajo, la elección de los dos criterios principales de valoración permitió probar los efectos de la droga sobre la regresión mediante la utilización de dos estándares diferentes de evidencia. Los autores consideran importantes la magnitud y consistencia de la regresión observada en este estudio. La regresión ocurrió virtualmente en todos los subgrupos, incluidos hombres y mujeres, jóvenes y ancianos, y en la mayoría de los subgrupos definidos por los niveles de lípidos.

En opinión de los autores, este estudio tiene repercusiones importantes para la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento óptimo de la enfermedad coronaria. Esta investigación sugiere que el tratamiento agresivo de los lípidos puede realmente revertir el proceso aterosclerótico, mediante el descenso del LDLc y el aumento en los niveles de HDLc.

Conclusiones

Para la prevención secundaria, el tratamiento muy intensivo con estatinas, mediante la utilización de 40 mg/día de rosuvastatina, en pacientes con enfermedad coronaria redujo el nivel de LDLc a 60 mg/dl y a la vez produjo un aumento del 14.7% en el nivel de HDLc. El valor muy bajo de LDLc y el aumento del HDLc provocaron una regresión significativa en la carga de ateroma para todos los criterios primarios y secundarios de valoración de la eficacia. Este régimen intensivo fue bien tolerado. Estas observaciones sustentan las recomendaciones para administrar un tratamiento muy intenso con estatinas en pacientes con alto riesgo debido a enfermedad coronaria establecida.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat050/06828007.htm

11 - ¿Debemos Medir Rutinariamente el Tamaño Máximo de las Partículas de LDL?

Rizzo M, Berneis K

Department of Clinical Medicine and Emerging Diseases, University of Palermo, Palermo, Italia; Department of Internal Medicine, University Hospital Bruderholz, Bruderholz, Suiza

[Should we Measure Routinely the LDL Peak Particle Size?]

International Journal of Cardiology 107(2):166-170, Feb 2006

Análisis de los métodos para la medición del tamaño de las partículas de lipoproteínas de baja densidad y la relación entre su tamaño, enfermedad coronaria e infarto de miocardio.

Las partículas de apolipoproteína B (apoB) comprenden múltiples subclases con diferente tamaño y densidad, distinta composición fisicoquímica y diferente comportamiento metabólico y aterogenidad. Sobre la base de su apariencia peculiar en la ultracentrifugación analítica y electroforesis en gel con gradiente, se definieron distintas subclases de partículas: lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL).

Respecto de éstas últimas, su tamaño máximo en seres humanos no muestra una distribución normal sino bimodal que puede separarse en un fenotipo denso y otro flotante. Estos fenotipos se designan como patrón A –si predominan las partículas de LDL grandes y flotantes– y patrón B si prevalecen las partículas de LDL más pequeñas y densas. El tamaño de las partículas de LDL se correlaciona positivamente con los niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y negativamente con las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. Las LDL pequeñas y densas se relacionan negativamente con los niveles plasmáticos de HDL y en forma positiva con las concentraciones plasmáticas de triglicéridos. La combinación de partículas de LDL pequeñas y densas, la disminución del colesterol asociado a HDL (HDLc) y el aumento de triglicéridos se definió como el fenotipo lipoproteínico aterogénico.

La prevalencia de partículas de LDL densas y pequeñas es del 30% al 35% en los hombres adultos, de 5% a 10% en los hombres menores de 20 años y en las mujeres premenopáusicas y del 15% al 25% en las mujeres posmenopáusicas. Se demostró que el tamaño de las partículas de LDL está bajo influencia genética, con un patrón hereditario que varía entre 35% y 45% sobre la base de un modelo autosómico dominante o codominante, con efectos poligénicos y aditivos variables. De este modo, los factores genéticos y ambientales influyen sobre la expresión de este fenotipo. Sin embargo, la formación de partículas de LDL pequeñas y densas se observa principalmente en presencia de hipertrigliceridemia, que se asocia con un aumento en el intercambio de triglicéridos desde las lipoproteínas ricas en triglicéridos a las partículas LDL y HDL y en el intercambio de ésteres de colesterol mediante la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol. Este fenómeno forma partículas de VLDL enriquecidas en ésteres de colesterol y en partículas más pequeñas, de LDL y HDL ricas en triglicéridos. Las lipoproteínas más pequeñas son buenos sustratos para la lipasa hepática, que tiene una mayor afinidad por las lipoproteínas pequeñas. La lipólisis de los triglicéridos en estas partículas de LDL puede llevar a la formación de partículas de LDL muy aterogénicas, pequeñas, densas y deplecionadas de ésteres de colesterol.

Actualmente no hay acuerdo sobre si se debe medir rutinariamente el tamaño de las partículas de LDL y en qué pacientes. En este artículo se analizan los métodos para la medición del tamaño de estas partículas y la relación entre su tamaño, la enfermedad coronaria y el infarto agudo de miocardio (IAM).

Medición del tamaño de las partículas de LDL

La distribución del tamaño de las partículas de las subfracciones plasmáticas de LDL se determina por electroforesis en gel con 2% a 16% de gradiente. Los diámetros moleculares se determinan sobre la base de la distancia de migración en comparación con los estándares de diámetro conocido. El fenotipo A de LDL (LDL más grandes y flotantes) se define como la subclase de LDL con el pico de gradiente en gel a un diámetro de partícula de 258.4 Å o más; mientras que el máximo del fenotipo B de las LDL (LDL pequeñas y densas) se encuentra en un diámetro de partícula menor de 258.4 Å.

Tamaño de las partículas de LDL y enfermedad coronaria

Las partículas de LDL pequeñas y densas se asocian con el síndrome metabólico y con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. La presencia de partículas de LDL densas y pequeñas se relacionó con un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de enfermedad coronaria; diversos estudios sugirieron que el tamaño de las partículas de LDL parece ser un factor predictivo importante de eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad coronaria.

El tejido arterial capta más fácilmente las partículas de LDL pequeñas y densas en comparación con las más grandes, lo que sugiere un mayor transporte transendotelial de las partículas más pequeñas. Además, las partículas de LDL más pequeñas pueden tener una captación menor mediada por los receptores y un aumento de la unión a proteoglicanos.

El ácido siálico cumple un papel determinante en la asociación *in vitro* entre las partículas de LDL y los proteoglicanos polianiónicos, quizá por su exposición en la superficie de las LDL, y el contenido de ácido siálico de las partículas de LDL de los individuos con patrón B se reduce. También se demostró que la sensibilidad oxidativa aumenta y las concentraciones de antioxidantes disminuyen a medida que se reduce el tamaño de las partículas de LDL. La alteración en las propiedades de la capa de lípidos de superficie asociadas con un contenido reducido de colesterol libre y un aumento de ácidos grasos poliinsaturados puede contribuir al incremento de la susceptibilidad oxidativa de las partículas de LDL densas y pequeñas.

En un modelo de apoB en ratones transgénicos se encontró que las partículas de LDL pequeñas tienen características intrínsecas que llevan a un metabolismo retrasado y a una disminución del equilibrio intra-extravascular, en comparación con las partículas de LDL medianas; estas propiedades pueden contribuir a la mayor aterogenicidad de las partículas de LDL pequeñas y densas.

Tamaño de las partículas de LDL e infarto agudo de miocardio

El IAM se acompaña de profundas modificaciones en los lípidos y lipoproteínas plasmáticas. Las alteraciones lipídicas observadas durante la fase aguda del infarto de miocardio comprenden el incremento en los niveles de triglicéridos y la disminución de las concentraciones de colesterol total, colesterol asociado a LDL y HDLc. Estas modificaciones de lipoproteínas pueden relacionarse con otros cambios que aparecen en el metabolismo lipídico durante la fase aguda, como la regulación por aumento o por disminución de la síntesis de colesterol, un incremento en la actividad de los receptores de LDL y una disminución en las enzimas lipolíticas; el metabolismo de la glucosa también está muy alterado. Por ende, el IAM y el fenotipo aterogénico lipoproteínico compartirían un conjunto similar de alteraciones metabólicas interrelacionadas, como el aumento de los niveles de lipoproteínas ricas en triglicéridos, la reducción de los niveles de HDLc y una resistencia relativa a la recaptación de glucosa mediada por insulina. Sin embargo, a pesar de la información disponible acerca de las modificaciones en las fracciones de lipoproteínas plasmáticas totales durante el IAM, está menos definido si el tamaño máximo de las partículas se modifica durante la fase aguda y cuál es el mejor momento para medir las lipoproteínas.

Recientemente se halló que en pacientes internados por IAM, la reducción en el tamaño de las partículas de LDL fue precoz y persistió durante la hospitalización, con un incremento significativo 3 meses después del infarto. Dado que la síntesis de colesterol y el catabolismo mediado por los receptores no afectan el tamaño de las partículas de LDL, su disminución temprana puede relacionarse con la actividad de las lipasas (en particular, la lipasa hepática), que están reducidas en el infarto de miocardio, lo cual lleva al aumento de las concentraciones de triglicéridos y a la disminución de los niveles de HDLc. Los autores sugieren que la evaluación del tamaño de las partículas de LDL debe extenderse a los pacientes con IAM lo antes posible.


Conclusión

Los factores genéticos y ambientales influyen sobre la expresión de las partículas de LDL pequeñas y densas, que no es completamente independiente de los lípidos tradicionales y, de hecho, se correlaciona negativamente con las concentraciones plasmáticas de HDL y positivamente con los niveles plasmáticos de triglicéridos.

Las partículas de LDL pequeñas y densas se asociaron con el síndrome metabólico y con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. El tamaño de las partículas de LDL parece ser un factor predictivo importante de eventos cardiovasculares y progresión de enfermedad coronaria, y el predominio de las partículas de LDL pequeñas y densas fue aceptado como un factor emergente de riesgo cardiovascular por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). Los pacientes con IAM presentaron una disminución en el tamaño de las partículas de LDL, que persistió durante la internación y que precedería el cambio en otras lipoproteínas plasmáticas.

Recientemente se demostró que la angina de pecho *per se*, sin aterosclerosis, puede reducir el tamaño de las partículas de LDL. El tratamiento con agentes hipolipemiantes puede incrementar el tamaño de las partículas de LDL y este aumento se correlaciona con la regresión de la estenosis coronaria. Sin embargo, aún se debate si debe medirse en forma rutinaria el tamaño de las partículas de LDL y en qué pacientes. El comité coordinador del NCEP sugirió que los pacientes de muy alto riesgo pueden beneficiarse con terapias hipolipemiantes intensivas. Dado que la modulación terapéutica de las partículas de LDL pequeñas y densas es de gran beneficio para reducir el riesgo ateroesclerótico, la medición del tamaño de las partículas de LDL debe extenderse a los individuos con alto riesgo de enfermedad coronaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dat0/dat048/06428006.htm

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