

## 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.

### 2 - Impacto Variable de Combinar Criterios de Valoración de Mortalidad y Eventos no Mortales en los Ensayos Clínicos de Insuficiencia Cardíaca

Skali H, Pfeffer M, Lubsen J, Solomon S

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.; Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos

[Variable Impact of Combining Fatal and Nonfatal End Points in Heart Failure Trials]

Circulation 114(21):2298-2303, Nov 2006

*La utilización de un criterio de valoración combinado que asocia la mortalidad con el número de internaciones por insuficiencia cardíaca incrementa la tasa de episodios registrados. Este incremento es variable y no está relacionado con la gravedad de la enfermedad sino con la duración de los ensayos clínicos.*

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la mortalidad global es el criterio de valoración por excelencia y la disminución de su incidencia se considera el mayor logro de la intervención terapéutica. En los últimos años, la generalización de los tratamientos combinados determinó que el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) mejorara notablemente. En la actualidad, se hace cada vez más difícil demostrar, en un ensayo clínico, la eficacia (en términos de reducción de la mortalidad) de una nueva intervención terapéutica, por esto se requiere incorporar un número cada vez mayor de pacientes o realizar los estudios en el subgrupo de sujetos más graves. En los últimos años comenzaron a implementarse criterios combinados de valoración que asocian la incidencia de mortalidad global con otro episodio no mortal, como puede ser –en el caso de los estudios de IC– el número de hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad. El presente estudio analizó el beneficio de utilizar criterios combinados de valoración en los ensayos clínicos de IC.

#### Materiales y métodos

Se revisaron los principales ensayos clínicos controlados con placebo realizados en IC crónica. Los ensayos seleccionados debían incluir en forma aleatoria al menos 1 000 pacientes tratados con placebo, realizar un seguimiento mayor de 9 meses e informar tanto la mortalidad global como las hospitalizaciones por IC. La búsqueda se realizó en Medline y en la sexta edición de la *Cardiovascular Trials Review*. Los datos requeridos para el análisis fueron el número de muertes y de pacientes que presentaron el criterio combinado de valoración de muerte o agravamiento de la IC, la duración del seguimiento basado en la mortalidad (en pacientes/año) y en el criterio de valoración combinado (en pacientes/año) y la duración promedio del estudio.

La duración del seguimiento varió considerablemente entre los trabajos. Se tuvieron en cuenta en el análisis las tasas de riesgo para el criterio de valoración de mortalidad global y para el criterio combinado de valoración (mortalidad global o primera

hospitalización por IC). Estas tasas de riesgo se habían informado sólo en un trabajo seleccionado, el *Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure* (MERIT-HF), mientras que en otros 6 fueron provistas por los investigadores de los respectivos estudios y, en el resto, fueron calculadas sobre la base de la información disponible en los artículos.

Para evitar el efecto de las diferentes intervenciones terapéuticas utilizadas en los distintos estudios se analizaron sólo los episodios presentes en los pacientes de los grupos que recibieron placebo.

El agregado del número de hospitalizaciones al criterio de valoración de mortalidad global se evaluó de dos maneras: por un lado, el porcentaje de incremento se definió como la diferencia relativa entre la tasa de episodios presentes empleando el criterio de valoración combinado y la tasa de mortalidad global (episodios combinados-mortalidad global/mortalidad global) y, por otro, la tasa de incremento se definió como la diferencia entre la tasa de episodios presentes utilizando el criterio de valoración combinado y la tasa de mortalidad global, ambas por 100 pacientes/año de seguimiento. Para caracterizar la gravedad de la enfermedad, en cada uno de los ensayos se utilizó la tasa de mortalidad (por 100 pacientes/año) presente en el grupo placebo.

#### Resultados

Se seleccionaron 12 estudios que cumplían los criterios de inclusión. La duración promedio de cada trabajo estuvo comprendida entre 9.4 y 44.5 meses. En el grupo placebo, la incidencia cruda de mortalidad (sin realizar el ajuste por duración de la observación) varió de 10.8% en el estudio MERIT-HF a 39.7% en el *Studies of Left Ventricular Dysfunction-Treatment* (SOLVD-T). La incidencia acumulada de hospitalización por IC varió de 12.9% en el estudio SOLVD *Prevention* (SOLVD-P) hasta 36.6% en el SOLVD-T. Se observó una fuerte correlación positiva entre los dos criterios de valoración (mortalidad global y hospitalización por IC;  $r = 0.93$ ,  $p < 0.0001$ ). Cuando se realizó el ajuste por duración de la observación, la mortalidad en el grupo placebo estuvo comprendida entre 5.4 en el estudio *Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity* (CHARM) y 26.6 en el *Vesnarinone Trial* (VEST). El criterio combinado de valoración varió de 9.4 en el estudio SOLVD-P hasta 46.5 episodios por pacientes/año en el estudio *Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival* (COPERNICUS). El empleo del criterio combinado de valoración permitió un incremento relativo en la tasa de episodios que fue de 64% a 134% (promedio 89%). Este aumento no estuvo relacionado con la gravedad de la enfermedad (medida como la tasa de mortalidad anual del grupo placebo).

En el estudio SOLVD-P se apreció menor incremento anual en la tasa de episodios, con 3.7 episodios más por 100 pacientes/año; por el contrario, en el estudio COPERNICUS se observó el mayor incremento en la tasa anual de episodios, 26.6 eventos más por 100 pacientes/año.

La tasa de incremento en el número de episodios varió de 3.7 a 10.1 en los estudios de mayor duración (más de 18 meses) pero fue más variable (de 12.9 a 26.6) en los trabajos menos prolongados (menos de 18 meses).

#### Discusión

Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados están sujetos a errores metodológicos que pueden afectar negativamente sus



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

conclusiones. Un aspecto fundamental en todo estudio clínico consiste en la estimación correcta del tamaño de la muestra, dado que para probar la hipótesis de estudio se necesita reunir y seguir un número adecuado de pacientes. Para esto deben preestablecerse distintas variables: el nivel de significación estadística (error tipo I o alfa, en general 5%), el poder del estudio (error tipo II o beta, habitualmente 85% a 95%), la tasa de episodios en el grupo control y la magnitud de la diferencia esperada que se quiere detectar (reducción del riesgo, usualmente 20%). Al cumplir con estos parámetros, un incremento teórico del 10% a 20% en la tasa de episodios en la rama control de un ensayo clínico puede reducir el número inicial de una muestra calculada en 9 000 pacientes a 4 000, que no es poco.

El uso de criterios combinados de valoración es una estrategia para detectar mayor número de episodios y disminuir el tamaño de la muestra. Esta estrategia fue utilizada previamente en los ensayos que valoraban la eficacia de los fibrinolíticos en los síndromes coronarios agudos. A medida que los tratamientos de corto plazo se hacían más efectivos, se observó que se necesitaba un número cada vez mayor de pacientes para demostrar una ventaja en la sobrevida con el tratamiento fibrinolítico. Fue entonces cuando Braunwald y col. introdujeron la noción de resultados insatisfactorios y la utilizaron como criterio de valoración en los ensayos con estos fármacos. Esta estrategia combina mortalidad con resultados no queridos o indeseables luego de la administración de fibrinolíticos (infarto recurrente, shock cardiogénico o IC sostenida grave, sangrado mayor) y permite detectar mayor número de episodios e incrementar el poder estadístico de los estudios.

En el presente trabajo, sólo tres de los doce trabajos seleccionados estimaron el tamaño de la muestra sobre la base de criterios combinados de valoración, mientras que el resto lo hizo de acuerdo con la incidencia de defunciones. Los resultados obtenidos sugieren que, cuando se utiliza un criterio combinado de valoración que suma la mortalidad global al número de internaciones por IC, se incrementa en promedio 90% la tasa de episodios. Sin embargo, este aumento es muy variable y depende más de la duración del estudio que de la gravedad de la enfermedad. Los trabajos con un tiempo de seguimiento mayor de 18 meses se asociaron con incrementos más lógicos en el número de episodios (de 4 a 10 episodios adicionales por 100 pacientes/año), mientras que en los ensayos con menor tiempo de seguimiento, el aumento en el número de episodios fue sumamente variable.

Si bien combinar criterios de valoración individuales puede incrementar el poder estadístico de un estudio, también puede distorsionar su significado clínico. Para tener coherencia clínica y poder ser interpretados, todos los componentes del criterio combinado de valoración tienen que ser afectados en la misma dirección. En el análisis del efecto de un tratamiento sobre un criterio combinado de valoración se debe determinar si son afectados en forma uniforme todos los componentes del criterio combinado o unos sobre otros (con mayor o menor importancia clínica).

El presente trabajo tiene algunas limitaciones, debidas principalmente al reducido número de estudios seleccionados y a las inferencias derivadas de alguno de los datos de los ensayos, que motivaron cierta imprecisión para establecer la duración del seguimiento para cada criterio de valoración. Una de estas inferencias señaló que el criterio de valoración combinado tenía una tasa de eventos constante. Esto fue consecuencia de la falta de uniformidad a la hora de informar los resultados combinados en los distintos trabajos. Además, en los estudios seleccionados, se utilizaron diferentes criterios para definir hospitalización por IC, lo que significó otra limitación.

### Conclusión

Los autores concluyen que, en los ensayos clínicos de IC, el uso de criterios combinados de valoración se asocia con incrementos

en la tasa global de episodios registrados. Sin embargo, este aumento es variable, no se relaciona con la gravedad de la enfermedad y es más predecible cuando el seguimiento de los pacientes es más prolongado (más de 18 meses). Todos estos factores deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar ensayos clínicos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/88186](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/88186)

### 3 - Más Indicios de que los Estrógenos son Moduladores Importantes de la Reparación Cardíaca Mediada por la Médula Osea después del Infarto Agudo

Dawn B, Bolli R

Institute of Molecular Cardiology, University of Louisville, Louisville, EE.UU.

*[Increasing Evidence that Estrogen Is an Important Modulator of Bone Marrow-Mediated Cardiac Repair after Acute Infarction]*

**Circulation** 114(21):2203-2205, Nov 2006

---

*Cada vez hay más indicios que sugieren que los estrógenos podrían participar en la reparación vascular y miocárdica después de la isquemia.*

---

Los estudios realizados durante las últimas décadas sugieren que las zonas cardíacas infartadas pueden repararse con células progenitoras endógenas o exógenas. De hecho, después del infarto agudo de miocardio (IAM) se movilizan células precursoras endoteliales (CPE) desde la médula ósea hasta la zona de isquemia, donde se establecen; el fenómeno se asocia con mejoría de la perfusión y de la función del ventrículo izquierdo. *In vitro*, las CPE pueden diferenciarse en células cardíacas pero el efecto beneficioso *in vivo* se asociaría esencialmente con la neovascularización del miocardio. Dada la importancia de este fenómeno, el objetivo fundamental de la investigación presente consiste en identificar los mecanismos moleculares asociados con estos cambios.

Existen numerosos indicios de que las CPE también cumplen un papel importante en la enfermedad aterosclerótica. Una cantidad baja de CPE formadoras de colonias en la circulación se asocia con mayor puntaje en la valoración de riesgo de Framingham y con disfunción del endotelio; además, predice la gravedad de la enfermedad coronaria. Todos estos datos sugieren que las CPE no sólo participan en la reparación tisular sino también en el mantenimiento de la integridad y de la función del endotelio. Los estudios parecen indicar que la mayor reparación tisular, después de la isquemia podría lograrse mediante el aumento de la movilización y de la funcionalidad de las CPE.

Los estrógenos influyen sobre la reparación del tejido miocárdico a través de numerosos mecanismos. Los efectos genómicos aparecen más lentamente y están mediados por los receptores de estrógenos (RE) alfa y beta que se expresan en el endotelio, en las células del músculo liso vascular y en las células cardíacas. Los RE se encuentran esencialmente en el citosol; después de la unión con el ligando, migran al núcleo donde regulan la transcripción de numerosos genes. La distribución tisular de los dos RE varía de manera considerable y los efectos que dependen de la señalización después de la activación del RE beta todavía no se comprenden por completo. Los estudios más recientes sugieren que, entre otros efectos, los estrógenos aumentan la producción de las CPE. Un estudio reciente de seguimiento en ratones, realizado por el equipo del

doctor Hamada, mostró que el estradiol ejerce un papel cardioprotector en el contexto del IAM mediante la movilización de las CPE hacia la zona isquémica y la mayor angiogénesis, fenómenos que mejoran la función cardíaca. En el estudio mencionado, ambos RE tendrían una participación distintiva. La acción beneficiosa de los estrógenos es mucho más importante en ratones normales en comparación con animales transgénicos sin RE alfa o sin RE beta (REalfa<sup>-/-</sup> y REbeta<sup>-/-</sup>, respectivamente). Por su parte, los animales normales que recibieron médula ósea de animales REalfa<sup>-/-</sup> o REbeta<sup>-/-</sup> presentaron menor densidad capilar en la zona marginal del infarto y peor función ventricular. No obstante, la ausencia de REalfa tuvo una influencia mucho más notoria sobre la evolución adversa en comparación con la ausencia de los REbeta.

Se ha observado que las CPE expresan grandes cantidades de ARN mensajero de REalfa y que fundamentalmente fijan estradiol; curiosamente, la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial en las CPE desciende de manera considerable en ausencia de REalfa. En conjunto, los datos sugieren que, si bien los dos receptores participan en la reparación del miocardio mediada por estrógenos, los REalfa son más importantes en todas estas funciones.

Por el momento se desconoce con precisión el papel de los REalfa y de los REbeta en el sistema cardiovascular. En un modelo murino de lesión de carótida, la nueva formación de endotelio mediada por estradiol dependió de la interacción de la hormona con el REalfa. La expresión de estos RE en las CPE podría ser crucial en este contexto. Las mujeres con expresión homocigota del alelo T del polimorfismo PvuII del REalfa muestran riesgo considerablemente más alto de presentar una nueva obstrucción después de la angioplastia coronaria. Además, en comparación con los genotipos CT y TT, el genotipo CC del REalfa se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, incluso de infarto de miocardio. En conjunto, los hallazgos de diversas investigaciones sugieren que el REalfa es esencial para mantener la homeostasis endotelial.

Por su parte, en un modelo murino de lesión aórtica con balón se comprobó mayor expresión del REbeta que, a su vez, se correlaciona con la magnitud de la calcificación coronaria y de la aterosclerosis en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Después de la ligadura de coronaria, los ratones REbeta<sup>-/-</sup> tienen mayor mortalidad e insuficiencia cardíaca más grave en comparación con los animales normales con la misma lesión. Entonces, es posible que ambos receptores ejerzan funciones importantes –y, tal vez, superpuestas– en el sistema cardiovascular.

La reducción del tamaño del infarto después del tratamiento con estradiol, observada en el trabajo de Hamada y col., es interesante. Debido a que las células cardíacas expresan los dos tipos de RE es probable que el estradiol tenga un efecto protector directo; sin embargo, este fenómeno sólo se observó en modelos de obstrucción coronaria temporaria seguida de reperfusión. En el trabajo ya señalado, por el contrario, los autores utilizaron oclusión coronaria permanente, intervención que las células cardíacas no pueden soportar: en ausencia de reperfusión, ninguna terapia es útil. De hecho, en otros estudios que también aplicaron obstrucción coronaria permanente no se detectó un efecto protector con el estradiol. Entonces, añaden los expertos, cabe la posibilidad de que el menor tamaño del infarto en los ratones que recibieron estradiol en el trabajo de Hamada y col. pueda atribuirse a la disminución del remodelamiento ventricular, a la reducción de la apoptosis en las células que sobreviven, a la regeneración de las células cardíacas o a otros procesos no identificados por el momento. Los hallazgos son muy interesantes y justifican mayor investigación al respecto para dilucidar la biología de los RE e identificar nuevos mecanismos para aliviar las consecuencias del remodelamiento.

También sería importante determinar si las CPE son las únicas células de la médula ósea moduladas por los RE. Las diversas acciones de los estrógenos sobre la médula ósea se conocen desde hace tiempo; muchas de estas células expresan RE y otras, además de las CPE, expresan marcadores de linaje endotelial. Estas células, bajo condiciones apropiadas de cultivo, pueden diferenciarse hacia un fenotipo endotelial. Sin embargo, todavía no se conoce el papel de los RE en la modulación de estos posibles candidatos de neovascularización. Las progenitoras que se encuentran en la circulación, con capacidad de diferenciación a células endoteliales, representan una población celular muy heterogénea en términos fenotípicos y funcionales. En el trabajo de Hamada y col., el estradiol moviliza las CPE a través de la activación de la metaloproteína 9 de la matriz, dependiente de la sintasa de óxido nítrico.

Sin duda, los resultados en conjunto tienen consecuencias clínicas sustanciales. En primer lugar se demostró que el REbeta es la isoforma predominante en la íntima y en la media de las coronarias de mujeres. Sería importante determinar si el número de CPE en sujetos con las distintas variantes de REalfa se correlaciona con la incidencia de eventos adversos cardiovasculares. De confirmarse los hallazgos del estudio de Hamada y col., es posible que la identificación de la expresión del subtipo de RE en las CPE permita detectar pacientes con más riesgo de eventos coronarios. Una segunda pregunta que surge a partir de los hallazgos señala la utilidad terapéutica del estradiol después del infarto, especialmente en mujeres posmenopáusicas. Esta pregunta será difícil de contestar, dicen los autores; por ejemplo, se observó que la terapia de reemplazo hormonal en pacientes posmenopáusicas (una estrategia que durante mucho tiempo se creyó protectora en términos cardiovasculares) en realidad se asocia con más riesgo de eventos cardíacos. Empero, no todos los trabajos son coincidentes en este punto y, aun así, en el contexto del IAM, la terapia hormonal podría reducir la mortalidad. Los hallazgos del trabajo realizado por el grupo de Hamada avalan este concepto y sugieren que, después del infarto, la administración de estradiol podría ser de utilidad.

Existen numerosos indicios que señalan que los estrógenos modulan favorablemente la función del endotelio después de la revascularización coronaria con *stent*. Si el beneficio se relaciona con el patrón de expresión de los RE en las CPE humanas, los moduladores selectivos de los RE podrían ser eficaces en estas situaciones. Por último, cabe destacar que las mujeres premenopáusicas muestran menor riesgo de enfermedad cardiovascular. La exposición prolongada a estrógenos se asocia con mayor expresión de los REalfa y menor expresión de los REbeta en las células endoteliales; por lo tanto, sería interesante determinar si la diferente expresión de los RE en las CPE, en relación con el sexo (mayor expresión del REalfa en mujeres respecto de varones), participa en la protección de las primeras, atribuible a los estrógenos. En resumen, señalan los expertos, a pesar de que se publicaron numerosos trabajos al respecto, el verdadero papel de las CPE circulantes en la reparación endocárdica y cardíaca sigue sin conocerse con exactitud. El estudio comentado en esta oportunidad es de gran valor, dado que indica que después del infarto se produce la movilización de las CPE hacia el miocardio y que la reparación asociada con estas células está distintivamente regulada por el tipo de RE.

La confirmación de estos resultados abrirá la posibilidad de investigar el posible efecto terapéutico de los moduladores selectivos de estrógenos en la reparación del endotelio y del miocardio. En el futuro, concluyen, también deberá determinarse la participación de otras células provenientes de la médula ósea y los eventos moleculares mediante los cuales el estradiol induce la movilización de las CPE.

#### 4 - Reemplazo Valvular Aórtico debido a Estenosis Aórtica en Nonagenarios

Roberts W, Ko J, Matter G

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Baylor University Medical Center, Dallas, EE.UU.

[*Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Nonagenarians*]

**American Journal of Cardiology** 98(9):1251-1253, Nov 2006

*Mediante operaciones de reemplazo valvular a cielo abierto se pueden tratar estenosis aórticas en pacientes de edad muy avanzada y obtener larga sobrevida, aun cuando en el mismo acto quirúrgico se confeccionan puentes coronarios requeridos.*

En numerosos trabajos publicados hasta la fecha se describieron los resultados clínicos y quirúrgicos del reemplazo valvular aórtico (RVA) para la estenosis aórtica (EA) en pacientes octogenarios. En cambio, pocas comunicaciones se dedicaron a describir las características clínicas y de otro tipo en sujetos nonagenarios sometidos a RVA debido a EA, propósito del presente trabajo.

##### Metodología

Entre marzo de 1993 y abril de 2006 se realizaron, en el centro donde los autores desarrollan su actividad asistencial, 1 157 RVA por EA. Durante esos 13 años y después del año 2000 fueron intervenidos nueve pacientes de 90 años o más. Seis eran varones que presentaban válvulas aórticas bicúspides congénitas con un peso promedio de 6.56 g y las tres mujeres y los tres varones restantes tenían válvulas aórticas tricúspides de entre 0.43 g y 4.43 g.

Las áreas valvulares preoperatorias variaron entre 0.41 cm<sup>2</sup> y 1.00 cm<sup>2</sup>. El pico del gradiente sistólico transvalvular registrado en seis de los pacientes se encontró entre 20 y 110 mm Hg. Las fracciones de eyección ventricular izquierda fueron mayores del 50% en seis de los nueve casos; uno falleció en el primer día del posoperatorio y otros dos, en los días 874 y 1 011, respectivamente, después del acto quirúrgico. De los seis que sobrevivieron, cinco continuaban con vida a los 738 y 2 230 días, respectivamente, mientras que el restante lleva 27 días de posoperatorio al momento del presente estudio. Dos pacientes permanecieron internados varias semanas para rehabilitación. A ocho de los nueve sujetos se les realizó puente coronario al momento del RVA.

##### Discusión

De los nueve pacientes nonagenarios incluidos en esta serie, todos menos uno sobrevivieron el período posoperatorio, otro falleció a los 874 días y un tercero a los 1 011 días. No se ha podido establecer la causa de mortalidad precisa en estos casos porque no se realizó necropsia. Los demás participantes permanecían con vida a los 27, 738, 1 231 y 2 230 días de la intervención.

Según los autores, debe destacarse el hallazgo de la válvula aórtica bicúspide congénita en tres casos. En estas circunstancias, la resección es mucho más ardua que cuando se extirpan las válvulas estenóticas aórticas tricúspides. Estos tres pacientes eran varones, así como tres de los seis con válvulas tricúspides. Independientemente del grado de estrechez, los varones tienden a tener válvulas más pesadas que las mujeres de igual edad. En general, el peso está determinado por la cantidad de calcio sobre las áreas aórticas de las cúspides, y los varones tienden a tener mayores depósitos cálcicos que las mujeres. La cantidad de calcio de las válvulas estenóticas congénitas bicúspides propende a ser mucho mayor que la de las válvulas con tres cúspides, cuando se comparan adultos de edades similares.

Los autores realizaron una revisión bibliográfica en la que encontraron escasas publicaciones que se refieran a pacientes nonagenarios sometidos a RVA con puentes coronarios simultáneos o sin ellos. En un artículo de 1996 se describió una serie de nueve casos en la que todos sobrevivieron el período posoperatorio. Un año más tarde se publicó otra serie, esta vez de 17 casos, de los cuales en 10 se practicó un puente coronario en el mismo acto operatorio. En este último trabajo se consideraron los costos, que resultaron significativamente superiores a los correspondientes a procedimientos iguales practicados a pacientes más jóvenes.

##### Conclusión

Según los autores, la EA puede ser grave en pacientes de 90 años o más y coincidir con una válvula aórtica bicúspide congénita.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/88536](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/88536)

#### 5 - Metanálisis de Estudios de Evolución Cardiovascular que Compararon Tratamiento con Estatinas Intensivo versus Convencional

Cannon C, Steinberg B, Braunwald E y colaboradores

Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[*Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy*]

**Journal of the American College of Cardiology** 48(3):438-445, Ago 2006

*El tratamiento intensivo con estatinas tiene la misma efectividad que otras estrategias ya probadas –como el abandono del tabaquismo y la administración de aspirina en la prevención secundaria– para reducir los eventos cardiovasculares.*

Numerosos estudios controlados, aleatorizados y realizados a gran escala informaron que el tratamiento con estatinas disminuye el riesgo de muerte o de eventos cardiovasculares (ECV) en poblaciones con antecedentes de cardiopatía isquémica o sin ésta y con un amplio espectro de niveles de colesterol. Si bien dos investigaciones recientes –*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction-22* (PROVE IT-TIMI-22) y *Treating to New Targets* (TNT)– comunicaron que el tratamiento para la reducción de ECV con dosis altas de estatinas parece ser más efectivo que el de dosis estándar, otros dos estudios –*Agrastat to Zocor* (A-to-Z) e *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering* (IDEAL)– no refirieron que el tratamiento intensivo tuviera beneficios significativos.

En el presente metanálisis se evalúan estos cuatro estudios, que representan más de 100 000 pacientes-año de observación, para determinar la utilidad clínica del tratamiento intensivo respecto del estándar.

##### Material y métodos

Se realizó en PubMed una búsqueda bibliográfica de estudios clínicos aleatorizados de comparación entre el tratamiento con dosis elevadas de estatinas (intensivo) y el de dosis convencionales (estándar). Para que los trabajos fueran

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

seleccionados debían ser estudios clínicos aleatorizados y controlados que incluyeran más de 1 000 pacientes y cuyo criterio de valoración principal fuera la evolución clínica. Bajo estos parámetros se identificaron cuatro estudios: PROVE IT-TIMI-22 (n = 4 162), A-to-Z (n = 4 497), TNT (n = 10 001) e IDEAL (n = 8 888), que reunieron una población de 27 548 pacientes con cardiopatía isquémica estable o con síndrome coronario agudo (SCA).

Las drogas y las dosis utilizadas en los estudios fueron las siguientes: PROVE IT-TIMI-22: pravastatina 40 mg y atorvastatina 80 mg; TNT: atorvastatina 10 mg y 80 mg; A-to-Z: placebo seguido de simvastatina 20 mg y simvastatina 40 mg seguida de 80 mg; IDEAL: simvastatina 20 mg titulada a 40 mg y atorvastatina 80 mg. Los criterios de valoración principales fueron la incidencia combinada de muerte coronaria o infarto de miocardio (IAM) no mortal; la incidencia combinada de muerte coronaria o cualquier ECV, como IAM, accidente cerebrovascular (ACV), internación por angina inestable o revascularización; la incidencia de ACV, y la incidencia de mortalidad cardiovascular, no cardiovascular y por todas las causas. Los distintos estudios utilizaron definiciones diferentes de los eventos considerados, por lo que hay leves diferencias en los criterios de valoración de muerte coronaria o cualquier evento cardiovascular. Por este motivo, los resultados presentados en este metanálisis pueden ser diferentes de los referidos en las publicaciones originales.

## Resultados

La concentración promedio de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) en el grupo de tratamiento estándar varió entre 97 mg/dl (PROVE IT-TIMI-22) y 104 mg/dl (IDEAL). La diferencia en los niveles de LDLc entre los grupos de tratamiento en un mismo estudio varió de menos de 23 mg/dl en el IDEAL a más de 32 mg/dl en el PROVE IT-TIMI-22 y el A-to-Z; esto se debió, en parte, a las diferencias en el porcentaje de pacientes en tratamiento con estatinas al inicio del estudio.

En el análisis conjunto se observó que con el tratamiento estándar los niveles de LDLc disminuyeron un 22%, en un promedio de 101 mg/dl, mientras que con el tratamiento intensivo se redujeron un 42%, en un promedio de 75 mg/dl. La diferencia final entre ambos grupos de tratamiento fue del 25.7%.

Cada uno de los estudios considerados individualmente refirió menor incidencia de muerte coronaria o IAM; pero sólo el TNT demostró una diferencia significativa. Sin embargo, en el análisis en conjunto se observó una reducción significativa del 16% del riesgo de muerte de causa coronaria o IAM. El riesgo de muerte por causa coronaria o por cualquier ECV se redujo significativamente en un 16% en el grupo de tratamiento intensivo en 3 de los 4 estudios y no presentó cambios en el A-to-Z. La tendencia con el tratamiento intensivo fue hacia una reducción de la mortalidad cardiovascular del 12% en 3 de los 4 estudios y no tuvo cambios en el IDEAL.

Si bien el estudio TNT informó un incremento no significativo de la mortalidad no cardiovascular con el tratamiento intensivo (3.2%) en comparación con el estándar (2.5%), el A-to-Z no informó cambios, en tanto que los otros dos registraron una reducción no significativa. En lo que se refiere a los efectos sobre todas las causas de mortalidad, hubo una tendencia hacia el beneficio en el PROVE IT-TIMI-22 y el A-to-Z, en tanto que no se informaron cambios en el TNT y el IDEAL. En los 4 estudios, los datos sobre la incidencia de ACV mostraron una reducción significativa de este parámetro del 18%. Se observó una reducción del 16.5% en el parámetro de muerte coronaria o IAM.

## Discusión

Este metanálisis informó una reducción muy significativa del 16% de la mortalidad por causa coronaria o el IAM y del 16% en la incidencia de muerte de etiología coronaria o de cualquier ECV en los pacientes que recibieron el tratamiento intensivo en comparación con los que recibieron tratamiento convencional. Aunque también hubo una tendencia favorable hacia la reducción de la muerte cardiovascular con las dosis altas, el beneficio predominante se observó en la prevención de IAM no fatal, ACV, angina inestable y revascularización. Estos resultados respaldan el beneficio significativo de las dosis altas de estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica establecida, inmediatamente después de un evento agudo o en la fase estable de la enfermedad.

La extrapolación de los datos señala que, por cada millón de pacientes con cardiopatía isquémica tratados durante 5 años, el tratamiento intensivo, más que el estándar, prevendría más de 35 000 ECV (incluidas más de 14 000 muertes de causa coronaria o IAM). A partir de este análisis, se infiere un número necesario a tratar de sólo 29 pacientes (durante 2 años luego de un SCA o 5 años en pacientes estables) para prevenir un evento cardiovascular. Cabe destacar que estos beneficios son adicionales a los alcanzados con el tratamiento estándar con estatinas, que ha resultado sumamente efectivo. El tratamiento estándar en comparación con el placebo produce una reducción de la mortalidad cardiovascular del 20% y del ECV mayor del 25%. De este modo, es posible que el tratamiento con dosis altas respecto del placebo se asocie con una reducción del 40% del ECV para una gran cantidad de pacientes en riesgo que actualmente no reciben estatinas.

Los resultados de esta investigación son compatibles con los publicados en el metanálisis *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), en el cual una reducción de 1.8 mg/dl del LDLc se asocia con un descenso del 1% de los ECV. De este modo, los 26 mg/dl de diferencia en el LDLc observados en este análisis corresponderían a una reducción de aproximadamente el 14% de los ECV; los autores observaron una reducción del 16% de los eventos cardiovasculares.

En algunas series, entre el 40% y 50% de los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular que son elegibles para el tratamiento con estatinas no reciben ningún tratamiento y, en general, los que son tratados con estos fármacos reciben dosis menores a las probadas en los estudios clínicos. Además, menos del 5% de estos pacientes recibiría tratamiento intensivo con estatinas.

El presente metanálisis también subraya el papel de las dosis altas de estatinas en la prevención del ACV en comparación con las convencionales, con un efecto preventivo adicional del 18%, lo que produciría una reducción total en la incidencia de ACV de aproximadamente un tercio. Esto constituye una intervención importante para estos pacientes, muchos de los cuales no tienen antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

Si bien existe preocupación en cuanto a la posibilidad de cierto incremento de la mortalidad no cardiovascular asociada con el empleo de dosis altas en comparación con las dosis estándares como la observada en el estudio TNT, en el análisis global, que incluyó el TNT, se estableció fundamentalmente una incidencia idéntica con dosis altas (2.5%) respecto de las dosis estándar (2.4%). Además, la revisión reciente del CTT informó que hubo una disminución significativa del 12% de todas las causas de muerte.

## Conclusiones

El descenso intensivo de los niveles lipídicos con el tratamiento con estatinas aporta un beneficio significativo respecto del tratamiento con dosis convencionales para la prevención de eventos cardiovasculares no mortales, incluido el ACV, y la disminución de la mortalidad cardiovascular. Estos datos apoyan un mayor empleo del tratamiento intensivo con



estatinas en pacientes con cardiopatía isquémica estable y en aquellos con SCA.

El tratamiento intensivo con estatinas, señalan los autores, debería ser considerado al mismo nivel que otras estrategias cuya eficacia ya ha sido probada –como la interrupción del hábito de fumar y el consumo de aspirina en la prevención secundaria– para lograr una reducción máxima de los eventos cardiovasculares.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/90231](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/90231)

## 6 - Efectos del Clorhidrato de Colesevelam sobre los Biomarcadores de Inflamación en Pacientes con Hipercolesterolemia Moderada

Devaraj S, Autret B, Jialal I

Laboratory for Atherosclerosis and Metabolic Research, University of California, Davis, EE.UU.

[Effects of Colesevelam Hydrochloride on Biomarkers of Inflammation in Patients with Mild Hypercholesterolemia]

American Journal of Cardiology 98(5):641-643, Sep 2006

*La monoterapia con clorhidrato de colesevelam reduce significativamente los niveles de proteína C-reactiva de alta sensibilidad.*

La proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidad cumple un papel importante en la aterosclerosis y es el marcador prototipo de inflamación. El clorhidrato de colesevelam es una resina fijadora de ácidos biliares de reciente evaluación, que disminuye y eleva los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL), respectivamente. Según algunos trabajos publicados, este agente reduce eficazmente los niveles de colesterol asociado a LDL (LDLc) en monoterapia o asociado con estatinas y fenofibratos; no obstante, no hay datos respecto de su efecto, o de otra resina fijadora de ácidos biliares, al utilizarse en monoterapia para reducir los niveles de lípidos en relación con las concentraciones de PCR y otros biomarcadores de inflamación. Por lo tanto, los autores examinaron el efecto de colesevelam sobre los biomarcadores de inflamación (PCR, interleuquina [IL] 6 y factor de necrosis tumoral [FNT] alfa) en individuos con hipercolesterolemia moderada.

### Métodos y resultados

El presente fue un estudio de diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que evaluó la actividad de 3.750 g diarios de clorhidrato de colesevelam sobre los marcadores de inflamación. El protocolo fue aprobado por el Centro Médico de la Universidad de California, Davis, y todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Fueron incluidos voluntarios mayores de 20 años con LDLc > 130 mg/dl o colesterol total > 200 mg/dl. Los criterios de exclusión abarcaron niveles de triglicéridos mayores de 300 mg/dl, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, trastornos tiroideos, enfermedades inflamatorias, en tratamiento con esteroides, antiinflamatorios o antioxidantes en los últimos 3 a 6 meses, recuento anormal de glóbulos rojos, consumo de alcohol > 30 ml/día, consumo de cápsulas con aceite de pescado, plan de actividad física riguroso a largo plazo, embarazo, lactancia o hábito de fumar.

Se incluyeron 60 participantes que fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 3.750 g/día de clorhidrato de colesevelam (6 tabletas de 625 mg) o placebo durante 6 semanas. El grupo placebo recibió comprimidos similares. Los investigadores solicitaron a todos los participantes el

seguimiento del *National Cholesterol Education Panel Step 1 Diet* y el mantenimiento del plan habitual de ejercicio durante el estudio. Se obtuvieron muestras de sangre al inicio y al final de las 6 semanas para la determinación de los niveles plasmáticos y PCR de alta sensibilidad. Además, se establecieron los niveles de IL-6 y FNT-alfa por ELISA al inicio y al final del estudio. Mediante análisis de laboratorio se determinaron los niveles lipídicos, hemograma, función renal y hepática, glucosa y hormona estimulante de la glándula tiroides.

Los estudios estadísticos se realizaron con análisis de varianza y la significación fue determinada mediante la prueba *post hoc*, en caso necesario. En todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0.005$ . El criterio principal de eficacia fue la PCR de alta sensibilidad y las variables secundarias fueron los niveles plasmáticos de IL-6 y FNT-alfa.

Completaron la investigación sólo 25 participantes tratados con clorhidrato de colesevelam y 23 sujetos que recibieron placebo. Los principales efectos adversos en ambos grupos fueron náuseas y distensión abdominal. El 83% de los pacientes tomó de manera correcta todos los comprimidos.

Los individuos del grupo placebo estuvieron apareados por edad, sexo, índice de masa corporal, niveles de lípidos y glucemia respecto del grupo que recibió colesevelam. Luego del tratamiento con este agente, los niveles de LDLc se redujeron en 9.3%. No se observaron cambios significativos respecto del índice de masa corporal, los niveles de triglicéridos, colesterol asociado a HDL y glucemia, antes y después del tratamiento.

El nivel promedio de PCR de alta sensibilidad en el grupo placebo y en los pacientes que recibieron clorhidrato de colesevelam fue 3.1 mg/l y 3.5 mg/l, respectivamente. El tratamiento con colesevelam y placebo durante 6 semanas redujo significativamente los niveles de PCR de alta sensibilidad en 15.9% y 18.7%, en igual orden ( $p < 0.0025$ ), respecto de los valores de inicio. No se halló una relación entre la disminución del LDLc y la reducción de la PCR de alta sensibilidad; tampoco se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de IL-6 o FNT-alfa antes y después del tratamiento.

### Discusión

El clorhidrato de colesevelam es un polímero hidrofílico nuevo, insoluble en agua, que reduce los niveles de LDLc y causa menor irritación gastrointestinal que otros secuestradores de ácidos biliares. Si bien las estatinas y los fibratos pueden disminuir los niveles de PCR de alta sensibilidad, no hay información suficiente acerca del efecto de los secuestradores sobre este parámetro. Los resultados del presente ensayo aleatorizado, controlado con placebo y efectuado a doble ciego muestran que el clorhidrato de colesevelam, además de reducir los niveles de LDLc, también disminuye de manera sustancial las concentraciones de PCR de alta sensibilidad. Al igual que en otros trabajos, los autores no encontraron correlación entre el descenso del LDLc y la PCR de alta sensibilidad. Los estudios realizados con ezetimibe –inhibidor de la absorción del colesterol– demostraron la reducción de los niveles de PCR de alta sensibilidad sólo cuando se asociaba con estatinas pero no como monoterapia. Los autores también investigaron otros biomarcadores de inflamación como IL-6 y FNT-alfa pero no hallaron cambios significativos en los niveles plasmáticos de estas citoquinas, quizá debido a su corta vida media.

Los expertos concluyen que la interrupción de la circulación de ácidos biliares con clorhidrato de colesevelam podría disminuir las señales inflamatorias enterohepáticas que, en definitiva, reducirían los niveles de PCR de alta sensibilidad. Se requieren más estudios para examinar los mecanismos de este agente para reducir los niveles de este parámetro.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/88541](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/88541)

## 7 - Prevalencia de Síndrome Metabólico en Individuos con Hiperuricemia

Choi H, Ford E

University of British Columbia, Vancouver, Canadá

[Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia]

American Journal of Medicine 120(5):442-447, May 2007

*La prevalencia de síndrome metabólico aumenta significativamente con el incremento en los niveles de ácido úrico, según los datos de una encuesta representativa nacional de los adultos estadounidenses.*

El síndrome metabólico incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y de diabetes tipo 2, así como la mortalidad total y por enfermedad cardiovascular. Diversos estudios comunicaron asociaciones significativas entre los niveles séricos de ácido úrico y los componentes individuales del síndrome metabólico. Sin embargo, se desconoce la prevalencia de este último (según las definiciones recientes) en las personas con hiperuricemia. La depuración renal de uratos se relaciona inversamente con el grado de resistencia a la insulina. La menor excreción renal de uratos en los pacientes con síndrome metabólico puede explicar la mayor frecuencia de hiperuricemia; también se señaló el vínculo entre hiperuricemia y resistencia a la insulina. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia del síndrome metabólico según los niveles séricos de ácido úrico en una muestra representativa nacional de adultos estadounidenses.

### Métodos

La Tercera Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional III (NHANES III), realizada entre 1998 y 2004, incluyó una muestra representativa de la población civil de los EE.UU. no asistida en instituciones. Las personas de 60 años o más y los afroamericanos y mexicanoamericanos estuvieron sobrerrepresentados. En este estudio, se analizaron los datos de 8 669 hombres y mujeres no embarazadas con una edad mínima de 20 años que concurrieron al examen médico, se sometieron a un ayuno de al menos 8 horas antes de la recolección de las muestras de sangre, brindaron información completa para permitir la identificación del síndrome metabólico y tuvieron determinaciones de los niveles séricos de ácido úrico. Se utilizaron los criterios originales y revisados del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III) para definir el síndrome metabólico. Los participantes que cumplieron tres o más de los siguientes criterios fueron clasificados como portadores del síndrome: obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en los hombres y > 88 cm en las mujeres), hipertrigliceridemia (150 mg/dl [1.70 mmol/l] o mayor), niveles bajos del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc < 40 mg/dl [1.04 mmol/l] en los hombres y < 50 mg/dl [1.30 mmol/l] en las mujeres), hipertensión arterial (mayor o igual a 130/85 mm Hg) e hiperglucemia en ayunas (mayor o igual a 110 mg/dl [6.1 mmol/l]).

La revisión de los criterios originales del NCEP/ATP III estableció un nivel de glucemia en ayunas mayor o igual a 100 mg/dl (5.6 mmol/l). Los resultados de este estudio tuvieron en cuenta tanto los criterios originales como los revisados. Los pacientes que informaron estar en tratamiento con antihipertensivos o hipoglucemiantes fueron considerados hipertensos o diabéticos, respectivamente. La determinación de

3 mediciones de presión arterial se realizó en el centro de examen móvil y se utilizó para el análisis el promedio de la segunda y la tercera medición.

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante los comandos de encuestas de STATA. La prevalencia del síndrome metabólico (%) entre la población total estudiada se calculó según 6 categorías de niveles de ácido úrico: menos de 6 mg/dl, 6 a 6.9 mg/dl, 7 a 7.9 mg/dl, 8 a 8.9 mg/dl, 9 a 9.9 mg/dl y 10 mg/dl o más. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre las categorías de concentraciones de ácido úrico de 6 mg/dl o más y el síndrome metabólico en comparación con la categoría más baja del nivel de ácido úrico (< 6 mg/dl) y se calcularon los *odds ratios* (OR) no ajustados y ajustados por edad y sexo.

Además, se calcularon los OR multivariados después del ajuste por edad, sexo, raza, hábito de fumar, índice de masa corporal (IMC) (6 categorías), la actividad física (5 categorías), el consumo de alcohol, la diabetes (diagnosticada por un médico o por los niveles de glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dl [6.99 mmol/l]), la ingesta calórica total, la carga glucémica (quintiles), la ingesta de calcio (quintiles), la ingesta de magnesio (quintiles) y la ingesta de fibra proveniente de los cereales (quintiles). Estos datos utilizados como covariables se basaron en la NHANES III que comprendió un cuestionario alimentario, un recordatorio alimentario de 24 horas y un cuestionario sobre actividad física. Las tendencias entre las categorías de los niveles de ácido úrico se evaluaron en modelos de regresión logística mediante los valores medianos de cada categoría. También se calcularon las prevalencias por los factores demográficos (sexo y edad) y los factores principales asociados de hiperuricemia, como el IMC (< 25 frente a mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup>), la ingesta de alcohol (consumo o no consumo), la hipertensión y la diabetes. Para el análisis de subgrupo, los niveles de ácido úrico se agruparon en 4 categorías: < 6 mg/dl, 6 a 7.9 mg/dl, 8 a 9.9 mg/dl y 10 mg/dl o más. Para todas las mediciones se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC). Todos los valores de *p* fueron de dos colas.

### Resultados

La media de la edad de la muestra estudiada fue de 44 años, el 50% fueron hombres, el 76% de raza blanca y la media del IMC fue de 26.5 kg/m<sup>2</sup>. La media del nivel de ácido úrico fue de 5.42 mg/dl (IC: 5.37-5.46 mg/dl). Hubo un incremento en la prevalencia del síndrome metabólico, según los criterios revisados del NCEP/ATP III, con un aumento de los niveles séricos de ácido úrico. Las prevalencias del síndrome fueron de 18.9% (IC: 16.8-21) para niveles de ácido úrico menores de 6 mg/dl, de 36% (IC: 32.5-39.6) para niveles entre 6-6.9 mg/dl; de 40.8% (IC: 35.3-46.4) para niveles de 7 a 7.9 mg/dl, de 59.7% (IC: 53-66.4) para niveles de 8-8.9 mg/dl, de 62% (IC: 41.1-83) para niveles de 9-9.9 mg/dl y de 70.7% (IC: 51.4-89.9) para niveles de 10 mg/dl o más. Hubo una tendencia hacia el aumento en los OR para la asociación entre los niveles incrementados de ácido úrico y el síndrome metabólico de hasta 10.34 (IC: 4.10-26.05) en el análisis no ajustado (*p* < 0.001), de 6.25 (IC: 2.22-17.58) en el análisis ajustado por edad y sexo (*p* < 0.001) y de 6.50 (IC: 1.85-22.76) en el análisis multivariado para los niveles de ácido úrico de 10 mg/dl o más. La prevalencia de los componentes individuales del síndrome metabólico aumentó con el incremento de los niveles séricos de ácido úrico, excepto por una leve disminución de la prevalencia de obesidad abdominal en la categoría más alta de esos niveles.

Las tendencias crecientes de síndrome metabólico con el aumento de los niveles de ácido úrico persistieron en ambos sexos, pero la prevalencia del síndrome entre las mujeres tendió a ser mayor que en los hombres para las concentraciones de ácido úrico de 6 mg/dl o más. La prevalencia incrementada de síndrome metabólico con el aumento de los niveles de ácido



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

úrico tendió a mantenerse en los diferentes grupos etarios, pero la precisión de las estimaciones de prevalencia, principalmente en la categoría más alta de concentración de ácido úrico, es difícil de establecer dado el pequeño tamaño de los subgrupos.

La prevalencia del síndrome fue más alta cuando se realizó la estratificación por los factores principales asociados con hiperuricemia (IMC, consumo de alcohol, hipertensión y diabetes). Sin embargo, todas las prevalencias del síndrome metabólico clasificadas por estos factores aumentaron significativamente con el incremento de los niveles de ácido úrico. Por ejemplo, para las personas con un IMC normal (< 25 kg/m<sup>2</sup>), la prevalencia aumentó del 5.9% (IC: 4.8-7) para un nivel de ácido úrico < 6 mg/dl al 59% (IC: 20.1-97.9) para un nivel de 10 mg/dl o mayor. Con los criterios originales del NCEP/ATP III, las prevalencias correspondientes fueron algo inferiores.

### Discusión y conclusión

En esta muestra representativa nacional de hombres y mujeres se halló un incremento de la prevalencia del síndrome metabólico con el aumento de los niveles de hiperuricemia de hasta el 70% en las personas con las concentraciones séricas más elevadas de ácido úrico (10 mg/dl o mayor). Esta prevalencia casi se cuadruplicó en comparación con la de los individuos con los niveles séricos más bajos de ácido úrico (< 6 mg/dl). La prevalencia de los componentes individuales del síndrome también aumentó con el incremento de los niveles de ácido úrico; este aumento persistió en los diferentes subgrupos estratificados por edad, sexo, consumo de alcohol, IMC, hipertensión y diabetes. Si bien se informó la asociación entre hiperuricemia y resistencia a la insulina, éste es el primer estudio basado en la población que cuantificó la prevalencia del síndrome metabólico según las diferentes concentraciones de ácido úrico.

El presente ensayo puede asociarse con importantes consecuencias clínicas. La presencia de hiperuricemia, principalmente en los niveles más altos, debe producir la sospecha clínica y conducir a la investigación de la coexistencia de síndrome metabólico. Además, las recomendaciones dietarias a largo plazo para la mayoría de las personas con hiperuricemia o gota deben tener en cuenta el síndrome metabólico como comorbilidad frecuente.

En conclusión, los resultados de esta encuesta representativa nacional de los adultos estadounidenses indicaron que la prevalencia del síndrome metabólico aumenta significativamente con el incremento de los niveles de ácido úrico. Los médicos deben reconocer este síndrome como una comorbilidad frecuente de hiperuricemia y tratarlo para evitar complicaciones graves. El diseño transversal de este ensayo impide determinar las posibles relaciones temporales entre la hiperuricemia y el síndrome metabólico, por lo que es necesaria la realización de estudios longitudinales.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/90809](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/90809)

## 8 - ¿La Edad Avanzada es una Limitante para la Anticoagulación en Pacientes con Fibrilación Auricular?

Trivi M

Sociedad Argentina de Cardiología, Buenos Aires, Argentina

[¿La Edad Avanzada es una Limitante para la Anticoagulación en Pacientes con Fibrilación Auricular?]

Revista Argentina de Cardiología 74(1):50-52, Ene 2006

---

*Se debe tener presente que en esta población la anticoagulación es más riesgosa y, por lo tanto, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de indicar el tratamiento.*

---

La edad avanzada es una limitante para la anticoagulación por vía oral (ACO), y tiene gran trascendencia clínica en esta población debido al incremento en el número de casos de fibrilación auricular (FA), que se asocia fuertemente con la edad y la presencia de insuficiencia cardíaca.

Con el aumento observado a nivel mundial de la población anciana (mayor de 75 años) y de la incidencia de insuficiencia cardíaca, es esperable el incremento en el número de casos de FA; en cada uno de ellos se debe discutir la conveniencia o no de la ACO.

Desde los primeros estudios aleatorizados se sabe que la ACO reduce la incidencia de embolia sistémica y de accidente cerebrovascular (ACV) embólico, en comparación con placebo o con dosis bajas de aspirina. Sin embargo, los estudios clínicos han incluido una proporción menor que la observada habitualmente de pacientes ancianos; en tanto que la mitad de los sujetos con FA crónica son mayores de 75 años, sólo el 20% de los incluidos en 5 estudios clínicos superaban esa edad.

Se debe tener presente que la ACO, como todos los tratamientos antitrombóticos, incrementa el riesgo de sangrado. Este exceso en la incidencia de hemorragias se contrapone con los beneficios antitrombóticos.

No todos los individuos con FA tienen un riesgo embólico que justifique la ACO; por ejemplo, ésta no parece necesaria en pacientes jóvenes sin cardiopatía orgánica ni factores de riesgo. Giniger propuso una regla mnemotécnica para decidir la anticoagulación: PIDA65, por Presión, Insuficiencia cardíaca, Diabetes, Accidente cerebrovascular previo y edad. De la relación riesgo-beneficio, en este caso sangrado-embolia, se deduce la necesidad del tratamiento anticoagulante.

Es evidente que la edad interacciona fuertemente con el tratamiento; en jóvenes, la indicación es menor y en ancianos mayor, aunque paralelamente con los años también se incrementa el riesgo de sangrado.

Se debe diferenciar entre límite o limitación respecto de la indicación de la ACO. Si se refiere a límite, en el sentido de no anticoagular por encima de determinada edad, el autor no ha encontrado mencionada en la literatura médica una edad a la cual no se deba iniciar el tratamiento. En el otro aspecto, la edad es una limitación para la ACO en la FA y en cualquier patología. Es por ese motivo que los cirujanos prefieren utilizar bioprótesis valvulares en los pacientes de mayor edad. El individuo anciano tiene mayor riesgo de sangrado debido a múltiples razones, como la incrementada fragilidad vascular, mecanismos homeostáticos más ineficientes, más patologías potencialmente sangrantes, mayor propensión a las caídas, trastornos de la memoria que pueden afectar la toma correcta de los medicamentos y los controles de coagulación; además, reciben múltiples fármacos, con una tasa de depuración menor debido a una reducción de los procesos metabólicos y a las interacciones farmacológicas.

Está demostrado que los ancianos con FA tienen mayor riesgo embólico. Por otro lado, el temor al sangrado podría ser la

principal razón por la cual los médicos se resisten a iniciar el tratamiento anticoagulante en estos pacientes, a pesar del incremento del riesgo embólico. Si bien ésta sería la principal, no es la única causa; falta una difusión de las recomendaciones. Además, se requiere cierto tiempo para que la comunidad médica aprenda y acepte las recomendaciones útiles. Sin embargo, existe incluso una falta de convencimiento acerca de la utilidad de la anticoagulación, pues cuando un tratamiento es altamente eficaz en su relación costo-beneficio se lo adopta aun antes de la demostración por parte de estudios controlados o de que sea recomendado por las sociedades médicas, tal como ocurrió con el uso del clopidogrel en el implante de *stents* coronarios o de las estatinas en los síndromes coronarios agudos.

El promedio de incidencia anual de embolia cerebral en la FA es del 4.3% en los controles y del 1.4% con dicumarínicos. El número necesario de pacientes a tratar es 37 para la prevención primaria y 12 para la prevención secundaria. Al descontar el 0.3% de exceso de hemorragia cerebral, el beneficio neto de la ACO es del 2.6% por año. Esto significa que se van a prevenir menos de 3 eventos anuales por cada 100 pacientes tratados durante 1 año o menos de 10 eventos por cada 100 pacientes tratados durante 3 años; o, lo que es lo mismo, de cada 100 pacientes no tratados con ACO, más de 90 no van a padecer un evento embólico cerebral durante 3 años. Esta información se refiere a la población total y no a la de sujetos mayores de 75 años, en la cual estos números resultan más relevantes. Además, estos datos fueron extraídos de estudios aleatorizados, que no reflejan el mundo real.

Por otra parte, la ACO con dicumarínicos no es el tratamiento perfecto. Solamente se alcanza el rango internacional normatizado (RIN) recomendado de 2 a 3 en menos de la mitad del tiempo, aun en estudios con seguimiento minucioso. A esto se debe la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento, como el ximelagatrán o el clopidogrel, que no requieren evaluación del nivel de anticoagulación. Recientemente fueron publicados los resultados de la primera encuesta de FA de la Sociedad Europea de Cardiología. El promedio de edad de más de 5 000 pacientes ingresados entre 2003 y 2004, en 35 países, fue de 65 años en aquellos que tenían FA intermitente y de 71 años en aquellos con FA permanente. El 86% presentaba al menos 1 factor de riesgo de ACV y el 7% poseía contraindicaciones formales para la ACO. De acuerdo con las recomendaciones, al 67% de los candidatos a recibir ACO se le aplicó este tratamiento y también lo recibió el 49% de los no candidatos (sin indicación precisa). La tasa de ACO resultó la más alta observada hasta el momento en registros clínicos de FA, lo cual se explica porque muchos de los centros eran universitarios y más de la mitad tenían atención especializada en ACO con control del RIN. La edad avanzada fue la variable más importante en lo que se refiere a no administrar anticoagulación. La proporción de candidatos a recibir anticoagulación se mantiene estable hasta los 75 años, disminuye a 55% entre los 75 y 85 años y a 35% una vez pasados los 85 años.

En un subanálisis del Primer Estudio Nacional Multicéntrico y Prospectivo de Fibrilación Auricular Crónica en la República Argentina, Liniado y col. analizaron la relación entre ACO, edad y sexo. Los resultados mostraron que si bien la anticoagulación se indicaba menos en mujeres menores de 75 años (42% vs. 52% en hombres), la prescripción era mucho menor a partir de esa edad (28% vs. 45%). Tanto en Europa como en la Argentina se observa una clara limitación para la indicación de ACO en los pacientes ancianos, en especial de sexo femenino.

Con el objetivo de determinar si existe mayor riesgo real de sangrado en esta población o es una prevención excesiva que priva a los ancianos del beneficio de la ACO, en una clínica de anticoagulación en Leiden, Holanda, dividieron a los pacientes que habían recibido este tratamiento en menores de 60 y mayores de 80 años. Los sujetos de este último grupo tuvieron

el doble de embolias y 4 veces más hemorragias, pese a que era una muestra seleccionada de pacientes en la que se había aceptado la indicación de anticoagulación.

Los pacientes ancianos tienen menor capacidad homeostática y cualquier desequilibrio puede conducir a situaciones clínicas graves. La edad avanzada o muy avanzada parece ser un predictor independiente de hemorragia cerebral en sujetos que recibieron anticoagulación. Según se observó en un estudio de casos y controles, se duplicó el riesgo de hemorragia cerebral en pacientes mayores de 85 años en una serie controlada por uso de aspirina y comorbilidad. El estudio SPAF II comunicó observaciones similares al analizar los predictores de sangrado en pacientes que recibieron anticoagulación. Los únicos predictores independientes de sangrado fueron la edad, la intensidad de la ACO y el número de medicamentos, y los individuos mayores de 75 años tuvieron el triple de hemorragias mayores y cerebrales.

El autor comenta que lo anterior no significa que el paciente anciano no deba recibir anticoagulación, lo cual no es motivo de debate, pero se debe tener presente que, en esta población, esta terapéutica es más riesgosa y, por lo tanto, debe evaluarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio antes de indicar el tratamiento. Para finalizar cita una conclusión sobre el tema emitida por los doctores Militello y Elizari: "...La edad avanzada es un factor de riesgo tanto para el ACV, en pacientes con FA, como para el sangrado en aquellos pacientes anticoagulados. Sin embargo, el riesgo relativo del ACV excede el del sangrado y, siempre que sea posible, los pacientes añosos con FA deben recibir anticoagulación oral".

 Información adicional en [www.siic.com/dato/resic.php/91262](http://www.siic.com/dato/resic.php/91262)

## 9 - Enfermedad Arterial Periférica. Consecuencias sobre la Morbilidad y la Mortalidad

Golomb B, Dang T, Criqui M

University of California San Diego, San Diego, EE.UU.

[Peripheral Arterial Disease: Morbidity and Mortality Implications]

**Circulation** 114(7):688-699, Ago 2006

---

*La enfermedad arterial periférica es un indicio de compromiso de todo el lecho vascular y por lo tanto anticipa la posibilidad de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.*

---

La enfermedad de las arterias periféricas (EAP) reduce la calidad de vida de 2 millones de estadounidenses sintomáticos y varios millones más probablemente sufren trastornos asociados aunque no padezcan claudicación intermitente. La enfermedad es más frecuente en hombres y mujeres de edad avanzada y como consecuencia contribuye significativamente tanto a la morbilidad como a los gastos en salud de las personas ancianas.

En los EE.UU. hay 413 000 altas anuales con EAP crónica, 88 000 internaciones en las que se realizan arteriografías de miembros inferiores y 28 000 egresos en cuyas historias constan embolectomías o trombectomías de arterias de miembros inferiores. La prevalencia de EAP asintomática es varias veces mayor que la sintomática. Las cifras que lo prueban provienen de registros oficiales. Aunque pocas son las muertes atribuibles directamente a la EAP, ésta tiene mucha vinculación con el epílogo de la vida: afecta la capacidad funcional, restringe la deambulacion y por consiguiente reduce la calidad de vida, condiciona úlceras en las extremidades, augura probables

amputaciones o bien operaciones de cirugía vascular. Además, la EAP es un factor predictivo independiente de enfermedad coronaria (EC), enfermedad cerebrovascular (ECV), enfermedad cerebrovascular y coronaria (ECVC) y de mortalidad.

### Metodología

Los autores llevaron a cabo una búsqueda en PubMed desde 1996 hasta 2005 a través de las palabras clave *peripheral vascular disease*. De todos los resúmenes extractaron aquellos que hacían mención de la concurrencia con enfermedad aterosclerótica y mortalidad. La búsqueda se refinó con la selección de artículos dedicados a la relación de la EAP de miembros inferiores con "cardiovascular", morbilidad y mortalidad. Los datos se estratificaron para diferenciar los estudios prospectivos de los retrospectivos. Se consideraron la morbilidad y mortalidad debidas a ECVC, las características de la población estudiada, la prevalencia conjunta entre ECVC y EAP y finalmente se tabularon las evoluciones de los casos en los que estaban relacionadas la aterosclerosis con la EAP y se las vinculó con los respectivos lechos vasculares.

### Resultados

La prevalencia de EC en pacientes con EAP varió entre 14% y 90% con pruebas de existencia de ECV concurrente, detectada por la presencia de estenosis carotídea en el Doppler o por la aparición de accidente cerebrovascular (ACV). Una estenosis de carótida > 30% fue mencionada entre 51% y 72% de las personas y las estenosis > 70% en una de cada 4 individuos. Estas cifras sugieren que la EAP puede ser un potente factor predictivo de riesgo de ECVC, mayor aun que la existencia de EC. Pruebas más directas de la prevalencia de ECVC en la EAP surgen de la comparación de tasas de ECVC en aquellos sujetos con EAP, contrastados con quienes carecen de tal enfermedad, siempre que ambos grupos hubieran sido extractados de la misma población.

En California, más precisamente en la ciudad de San Diego, se tomó en consideración una muestra de personas de entre 38 y 82 años. En ella se detectó ECVC en 29% de los varones afectados por EAP (diagnosticada por pruebas no invasivas), pero solamente en 12% de los varones sin EAP. Para las mujeres, las proporciones fueron menores: 21% y 9%, respectivamente. En consecuencia, la ECVC es entre 2 y 3 veces más común en personas con EAP que en quienes no padecen esa enfermedad. En la misma población antes mencionada, la EAP estuvo presente en 32% de los varones con ECVC clínica pero sólo en 13% de quienes carecían de manifestaciones de esa afección.

Debido a que la EAP comparte muchos de los factores de riesgo con la EC y la ECV, es axiomático que se observen esas enfermedades en forma concomitante; en otras palabras, los que padecen EAP tienen mayor riesgo de estar afectados o de que en un futuro se les presente, tanto EC como ECV con su correspondiente morbilidad y mortalidad.

Puede inferirse del estudio de la literatura médica que la EAP predice EC, incluyendo en esta última también sus secuelas: angina recurrente, la necesidad de cirugía de revascularización miocárdica, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte. La claudicación intermitente está mucho más fuertemente asociada con angina que la EAP asintomática.

También la EAP predice ECV, no solamente a través de la aparición de ACV isquémico grave o isquemias transitorias sino también ACV hemorrágicos. Los pacientes con ACV evolucionan peor cuando además están afectados por EAP.

La existencia de EAP predice mortalidad global, tanto en varones como en mujeres. Por ejemplo, en la misma población californiana, para edades iguales o similares, la mortalidad en

sujetos sanos fue de 15%; en personas con EAP asintomática, de 45%; pero cuando la enfermedad era sintomática, la cifra de mortalidad trepó al 75%.

### Discusión

Los datos compilados de los estudios que se seleccionaron en la búsqueda bibliográfica apoyan el hecho de que la EAP se relaciona con la morbilidad y la mortalidad debidas a ECVC. La existencia de EAP en ausencia de EC auguró la presentación de accidentes cardiovasculares con más probabilidad que en situaciones en que la EAP estaba ausente. La EAP puede ser un indicio de enfermedad aterosclerótica generalizada y representar ella misma un factor de riesgo incrementado, y como comparte con la ECV y la ECVC algunos de esos factores de riesgo, a partir de la primera se puede anticipar la aparición de las otras 2 enfermedades y en consecuencia influir en su manejo.

Para explicar la relación mencionada, se señalan los siguientes mecanismos: 1) la reducción de la capacidad para deambular impide la ejercitación muscular protectora contra ECV y ECVC, la hipertensión, la dislipidemia y la resistencia a la insulina; 2) la existencia de EAP promueve el IAM y la isquemia cerebral, ya que se altera la función endotelial y la vasodilatación o vasoconstricción generadas como respuesta a ciertos desafíos como el estrés, todo lo cual da lugar a una caída de la fracción de eyección ventricular izquierda, de modo tal que sólo quienes demostraron tener resistencia vascular periférica aumentada experimentaron una reducción del gasto cardíaco.

Los pacientes con EC mostraron tener vasoconstricción coronaria anormal (o pérdida de vasodilatación) y el dolor de la angina con diferencias individuales impuestas por estímulos endógenos tales como la acetilcolina, efecto que puede reproducirse en animales mediante inducción de oclusión coronaria. En forma análoga, la isquemia periférica puede mostrar vasoconstricción periférica anormal en respuesta al estrés y a otros estímulos. La pérdida de vasodilatación normal o vasoconstricción paradójica puede provocar una caída relativa de la fracción de eyección y del gasto cardíaco, con la consiguiente reducción de la entrega de oxígeno a órganos vitales durante el estrés.

A pesar de que la EAP asintomática pudo anticipar la mayoría de los episodios de ECVC acacidos a lo largo de la evolución del proceso arterial, no se asoció con aumento de la angina, por oposición a lo observado en casos sintomáticos. Los pacientes sin dolor, a pesar de tener enfermedad avanzada en un área, pueden con mayor probabilidad estar libres de dolor cuando la patología surge en otra área del lecho vascular. Por el contrario, los pacientes con claudicación intermitente suelen padecer un intenso dolor en otro sitio tal como podría ser la angina de pecho. La percepción del dolor puede estar modificada paralelamente en varios de los sitios dolorosos, debido a la influencia de factores endógenos tales como opioides, sustancia P, serotonina y sistemas de señales muscarínicas colinérgicas y nicotínicas, o bien de factores exógenos, entre los cuales se cuentan la cafeína, nicotina, antidepresivos, corticoides, aspirina y antiinflamatorios no esteroides.

Para los autores, los datos presentados tienen consecuencias importantes. Una vez que se detecta la EAP, el tratamiento de los factores de riesgo vinculados con la aterosclerosis, como la hipertensión arterial y la dislipidemia, así como la prevención de episodios trombóticos, es llevado a cabo de un modo menos confiable que en pacientes con EC, a pesar de que el riesgo futuro de muertes y trastornos consecutivos a la aterosclerosis es equivalente o mayor. Aun la enfermedad arterial asintomática aumenta el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares; al respecto ya existe información sobre los beneficios de suministrar terapéutica para los lípidos y antiagregantes plaquetarios.



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



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/86173](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/86173)

## 10 - Las Estatinas Protegerían los Pulmones de los Fumadores

Maggie Fox

[*Statin Drugs May Protect Smokers' Lungs*]

The Saudi Gazette Internet Edition Nov 2006

*Los pacientes fumadores que reciben estatinas tienen menor declinación de la funcionalidad respiratoria en el tiempo, a juzgar por los cambios del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y de la capacidad vital forzada*

Las estatinas, drogas de primera línea para el tratamiento de la hipercolesterolemia y la reducción del riesgo cardiovascular, podrían tener un beneficio adicional en pacientes fumadores al demorar la declinación de la función respiratoria. De hecho, en un trabajo recientemente comunicado por el doctor Walid Younis y col. de la Universidad de Oklahoma, los pacientes fumadores actuales y con antecedente de tabaquismo que recibían estatinas perdieron menos función pulmonar. Hasta el momento no se disponía de ningún fármaco que retrasara el daño que ocasiona el cigarrillo sobre los pulmones pero esta observación permite suponer que las estatinas podrían ser de utilidad en el futuro para prevenir millones de casos de enfermedad pulmonar, eventualmente mortal.

El trabajo incluyó a 182 sujetos fumadores y 303 pacientes con antecedente de tabaquismo, todos sometidos a por lo menos 2 espirometrías separadas por un intervalo de 18 a 30 meses. Del total de los pacientes, 319 tenían enfermedad pulmonar obstructiva, 99 presentaban un patrón restrictivo y 67, función respiratoria normal; 238 recibían estatinas.

Los sujetos no tratados perdieron significativamente más función pulmonar, a juzgar por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) y la capacidad vital forzada (CVF) en el transcurso de los 18 a 30 meses de observación. El VEF<sub>1</sub> descendió en promedio un 2.5% en los pacientes que recibían estatinas y un 12.8% en los no tratados, mientras que la CVF se redujo en un 1.3% y 10.3%, respectivamente. Asimismo, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tratados con estatinas presentaron sustancialmente menos episodios de reagudización que motivaran visitas de urgencia o internación.

Si bien por el momento no se conoce el mecanismo de acción de las estatinas sobre el pulmón, es muy posible que los efectos beneficiosos se relacionen con la acción antiinflamatoria y sobre el epitelio. Sin embargo, aunque se confirmen estos resultados promisorios, no debe olvidarse que el objetivo principal en sujetos que fuman es alentarlos para que dejen de hacerlo, dado que las estatinas no parecen tener efecto alguno sobre la enfermedad más grave asociada con el cigarrillo que es el cáncer de pulmón.

Otro estudio presentado en la misma conferencia confirmó que las estatinas son útiles para disminuir el número de eventos cerebrovasculares, coronarios y la mortalidad global en pacientes con enfermedad cardíaca. El trabajo realizado por el doctor Gautham Ravipati del *New York Medical College* abarcó 449 pacientes con enfermedad grave de carótidas, 298 tratados con estatinas. El 15% de los tratados en comparación con 68% de los que no recibían estatinas presentaron accidente cerebrovascular, eventos coronarios o fallecieron. El estudio demuestra que todos los sujetos con compromiso de las carótidas y con hipercolesterolemia deberían recibir este tipo de drogas, a menos que presenten alguna contraindicación absoluta para el tratamiento.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/86667](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/86667)

## 11 - El Impacto Pronóstico y Diagnóstico de la Redefinición de Infarto Agudo de Miocardio: Lecciones del *Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*

Goodman S, Steg P, Gurfinkel E y colaboradores

University of Toronto, Toronto, Canadá; Hospital Bichat, París, Francia; ICyCC Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

[*The Diagnostic and Prognostic Impact of the Redefinition of Acute Myocardial Infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)*]

American Heart Journal 151(3):654-660, Mar 2006

*En los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo, las determinaciones de troponinas sirven para optimizar el diagnóstico de infarto de miocardio e identificar sujetos de alto riesgo.*

Recientemente, una reunión de consenso entre la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología elaboró una nueva definición de infarto de miocardio, que sugiere que cualquier nivel de necrosis provocada por isquemia debería ser considerada un infarto agudo. El valor pronóstico de esta nueva definición no ha sido valorado en forma prospectiva en poblaciones más extensas y menos seleccionadas.

En el presente trabajo se examinó el valor pronóstico y diagnóstico de los diversos marcadores plasmáticos de lesión miocárdica (creatina quinasa [CK], CK-MB, troponinas) según datos extraídos del estudio GRACE.

### Materiales y métodos

El estudio GRACE tuvo un diseño observacional y multicéntrico y participaron 94 hospitales de 14 países (Alemania, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, España, EE.UU., Francia, Italia, Nueva Zelanda, Polonia y Reino Unido).

Fueron incluidos participantes mayores de 18 años internados con diagnóstico presuntivo de síndrome coronario agudo (SCA) y que mostraban, al menos, una de las siguientes características: cambios electrocardiográficos indicadores de SCA, elevación plasmática de marcadores bioquímicos de necrosis, enfermedad coronaria documentada o ambas. El cuadro coronario no debía haberse precipitado por cirugía, traumatismo o comorbilidades graves. Cada participante fue asignado, de acuerdo con sus características, a una de las siguientes categorías: infarto con elevación del segmento ST, infarto sin elevación del segmento ST, angina inestable y otros diagnósticos.

El análisis del presente trabajo se basó en los 26 267 pacientes incorporados inicialmente en el estudio GRACE (entre abril de 1999 y septiembre de 2002). La mayoría de los centros participantes utilizaron 3 marcadores bioquímicos para confirmar la presencia de infarto de miocardio en pacientes con SCA: CK, CK-MB y troponinas I o T.

La comparación de las características iniciales y de los resultados clínicos entre los distintos grupos se realizó mediante las pruebas Kruskal-Wallis y chi cuadrado para el análisis de variables continuas y categóricas, respectivamente. Se evaluó la relación entre mortalidad hospitalaria y las siguientes características: edad, sexo, presión sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, clase Killip, antecedentes de angor, infarto, ACV, diabetes o hipertensión, paro cardíaco como forma de presentación, elevación de los niveles de creatinina (> 1.5 mg/dl) y niveles iniciales o picos de marcadores cardíacos o ambos. En los pacientes con mediciones de CK-MB y troponinas se analizó la mortalidad acumulada a los 6 meses mediante el método de regresión de Cox.

## Resultados

El 60% de los pacientes (n = 15 760) tuvo diagnóstico de infarto agudo de miocardio de acuerdo con la elevación de al menos un marcador cardíaco, mientras que se estableció angina inestable (SCA sin elevación de marcadores cardíacos) en 32.5% de los casos (n = 8 549). El resto de los 1 958 participantes (7.5%) presentó un diagnóstico final alternativo. En 10 719 pacientes se obtuvieron resultados de los valores de CK-MB y troponinas; de ellos, el 23.5%, 10.4% y 7.7% mostraron niveles de CK-MB menores del valor máximo normal y concentraciones normales de troponina, concentraciones de CK-MB menores del valor máximo normal pero niveles elevados de troponina y valores de CK-MB iguales o mayores del límite máximo normal pero niveles normales de troponina, respectivamente. Por último, el 58.4% tuvo niveles elevados de ambos marcadores cardíacos.

La presencia de niveles elevados de troponinas en los pacientes en los que se obtuvieron datos de éstas y de los niveles de CK permitió diagnosticar infarto en el 16.3% de los sujetos con concentraciones de CK inferiores al límite superior normal y en el 29% de aquellos con valores de CK normales. Los niveles elevados de troponinas en los pacientes en los que se obtuvieron datos de éstas y de CK-MB permitieron el diagnóstico de infarto en el 10.4% de los casos sin elevación de CK-MB, en el 19.3% de aquellos con niveles de CK menores del máximo normal y en el 12.6% de los pacientes con niveles de CK-MB menores del máximo normal.

Los casos de mortalidad hospitalaria fueron más del doble entre los sujetos con elevación de los niveles de troponina pero con valores normales de CK o CK-MB. Entre aquellos que mostraron elevación de las concentraciones de todos los marcadores (CK o CK-MB y troponinas), los casos de mortalidad hospitalaria fueron 1.5 a 3 veces más frecuentes.

La probabilidad de morir durante la internación se incrementó significativamente (*odds ratio*: 1.6; intervalo de confianza del 95%: 1.2-2.1) en los sujetos con troponinas elevadas y niveles de CK al menos 2 veces menores del valor máximo normal. La elevación de las troponinas en el resto de los pacientes no incrementó de manera sustancial el riesgo de morir durante la hospitalización. Otras variables asociadas con mortalidad hospitalaria fueron edad, clase Killip inicial, presión sistólica, frecuencia cardíaca, elevación de los niveles de creatinina, sexo femenino, paro cardíaco en la admisión, elevación del segmento ST y bloqueo completo de rama izquierda. La mortalidad a los 6 meses fue superior entre los pacientes con elevación de los niveles de troponinas y CK-MB (12.7%); los siguieron aquellos sujetos que mostraron aumento de las troponinas pero con CK-MB dentro de los valores normales (8.4%). En los pacientes con concentraciones normales de troponinas pero CK-MB positivas o con troponinas y CK-MB normales, la mortalidad a los 6 meses fue similar (5.8% y 5.3%, respectivamente).

## Discusión

El presente estudio mostró que, en pacientes con sospecha de SCA, la presencia de niveles elevados de troponinas (iniciales o en sus niveles pico) permitió incrementar entre 10.4% y 29% la detección de individuos con infarto de miocardio según los criterios de la nueva definición surgida del consenso europeo-norteamericano. Además, los niveles elevados de troponinas se relacionaron con mayor mortalidad hospitalaria en forma independiente de los demás factores de pronóstico adverso. En los sujetos con valores de CK menores de 2 veces el valor máximo normal, la elevación de las troponinas incrementó significativamente la mortalidad hospitalaria.

La redefinición reciente de infarto de miocardio, resultado del consenso entre especialistas europeos y norteamericanos, enfatiza el papel de los marcadores bioquímicos de lesión. Se estima que la necrosis miocárdica puede aparecer en ausencia de síntomas y de cambios electrocardiográficos definitivos. La utilidad de las troponinas en la estimación del riesgo de mortalidad a corto plazo se ha demostrado en 2 metanálisis de ensayos clínicos y de estudios de cohortes de pacientes con SCA sin elevación del segmento ST. Heidenreich y col. señalaron discrepancias en el valor pronóstico de las troponinas según el tipo de estudio analizado. Como la elevación de las troponinas se asoció con mayor mortalidad en los estudios de cohortes que en los ensayos clínicos, se planteó la necesidad de obtener información más precisa, que proviniera de estudios prospectivos de mayores dimensiones y que involucrara pacientes que no formaran parte de ensayos clínicos.

El presente trabajo incluyó a los pacientes que inicialmente formaron parte de la cohorte del estudio GRACE y comprendió una muestra extensa (2.5 veces más que el número de participantes de los metanálisis) y menos seleccionada de sujetos con sospecha de SCA. Los resultados encontrados sugieren que la presencia de niveles elevados de troponinas puede tener valor en la predicción de casos de mortalidad hospitalaria. Además, se sabe que el tratamiento antitrombótico y antiplaquetario es más efectivo en pacientes con valores positivos de troponina. A pesar de su utilidad, la determinación de troponinas no confiere información diagnóstica y pronóstica adicional en pacientes con niveles de CK o CK-MB mayores del valor máximo normal. La mortalidad en sujetos con niveles elevados de CK pero con valores de troponinas normales fue similar (o levemente superior) a la de aquellos con niveles de CK normales y de troponina elevados.

Algunas limitaciones del trabajo deben mencionarse: dado que en menos de la mitad de los centros que participaron del estudio se pudieron determinar todos los marcadores cardíacos de necrosis, se considera que algunas determinaciones de troponina fueron realizadas después de conocerse los resultados de CK o CK-MB. Además, en ciertos laboratorios se pueden haber utilizado valores de corte distintos de los recomendados en la actualidad, aunque los autores descreen que esto pueda introducir sesgos relevantes.

## Conclusión

Los expertos señalan que la determinación de los niveles de troponinas mejora el rendimiento diagnóstico en pacientes con infarto de miocardio. El valor pronóstico de las troponinas es independiente de la información que brindan la clínica, el electrocardiograma inicial y los niveles de CK, y sirve para identificar pacientes con riesgo elevado de mortalidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/86508](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/86508)