



Volumen 19, Número 3, Noviembre 2014

	Página
Índice, Conexiones temáticas.....	3
Dirección, Comité de expertos, Fuentes científicas .....	4

### Artículos distinguidos

<b>A - Los efectos hipotensores aditivos de la intensidad de la actividad física sobre la hipotensión posterior al ejercicio</b> <i>Linda S. Pescatello, SIIIC</i> .....	5
---	---

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

<b>1 - Terapia Antiagregante para la Enfermedad Coronaria Estable en Pacientes con Fibrilación Auricular que Reciben un Anticoagulante Oral: un Estudio de Cohortes de Alcance Nacional</b> <i>Lamberts M, Gislason G, Hansen M y col.</i> <i>Circulation</i> 129(15):1577-1585, Abr 2014.....	8
<b>2 - Depresión como Factor de Riesgo de Peor Pronóstico en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Revisión Sistemática y Recomendaciones. Un Documento Científico de la American Heart Association</b> <i>Lichtman J, Froelicher E, Wulsin L y col.</i> <i>Circulation</i> 129(12):1350-1369, Mar 2014.....	10
<b>3 - Signos Visibles de Envejecimiento y Riesgo de Cardiopatía Isquémica en la Población General: Estudio Prospectivo de Cohorte</b> <i>Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A y col.</i> <i>Circulation</i> 129(9):990-998, Mar 2014.....	12
<b>4 - Complicaciones de la Diabetes y Resultados de Salud Adversos luego de la Revascularización Coronaria</b> <i>Ekezue B, Laditka S, Blanchette C y col.</i> <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 103(3):530-537, Mar 2014.....	14
<b>5 - Niveles muy Bajos de Lipoproteínas Aterogénicas y Riesgo de Eventos Cardiovasculares: Metanálisis de Estudios con Estatinas</b> <i>Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ y col.</i> <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 64(5):485-494, Ago 2014.....	15
<b>6 - Disminución Temprana del Contenido de Lípidos en las Placas de las Carótidas en la Resonancia Magnética durante el Tratamiento con Rosuvastatina</b> <i>Du R, Cai J, Ye P y col.</i> <i>BMC Cardiovascular Disorders</i> 14(1), Jul 2014.....	18

### Novedades seleccionadas

<b>7 - La Mortalidad Está Incrementada en Pacientes con Enfermedad Coronaria e Hipertensión Arterial Resistente al Tratamiento</b> <i>Bangalore S, Fayyad R, Messerli F y col.</i> <i>American Journal of Medicine</i> 127(1):71-81, Ene 2014.....	20
<b>8 - Efectos de la Terapia Hormonal Posmenopáusica sobre las Variables Arteriales en los Estudios por Imágenes y los Factores de Riesgo Cardiovascular</b> <i>Harman S, Black D, Hodis H y col.</i> <i>Annals of Internal Medicine</i> 161(4):249-260, Ago 2014.....	21

Más Novedades seleccionadas.....	24-27
Contacto directo .....	29
Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas.....	30

### Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Atención Primaria.....	A, 1-3, 5, 7, 8
Bioquímica .....	5, 6, 8, 9
Diabetología .....	4, 5, 8, 9
Diagnóstico por Imágenes .....	6, 8
Diagnóstico por Laboratorio.....	5, 6, 8, 9
Endocrinología y Metabolismo.....	5, 6, 8, 9
Epidemiología .....	2, 5, 8, 9, 11
Farmacología .....	1, 5, 6, 7-9
Genética Humana .....	5, 10
Geriatría .....	1, 3, 5, 6, 7-9
Hematología .....	1, 9
Medicina Deportiva .....	A
Medicina Familiar .....	A, 5, 6-8
Medicina Farmacéutica.....	5, 6, 8, 9
Medicina Interna.....	A, 1, 5, 6-9
Neurología.....	5, 6, 8, 9
Obstetricia y Ginecología.....	8
Psiquiatría Clínica de Adultos .....	2
Salud Mental .....	2
Salud Pública .....	2, 3, 5, 9, 11
Toxicología .....	11



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

### Consejo Superior (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevalo, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Largaña, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

**SIIC**, Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
www.siic.info

**SIIC Brasil:** Oficina Central,  
Director: Dr. Nelson Bressan  
Rua Afonso Celso 170 - São Paulo - SP  
Oficina Científica San Pablo,  
Directora: Dra. Vera Koch Rua das Mangabeiras 91/81,  
CEP 01233-010

**SIIC Chile:** Oficinas Científicas Santiago,  
Directora: Dra. Perla David Galvéz  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Padre  
Mariano N° 10 Dpto. 204, Providencia (750-0026)  
Director: Marcos Gastón Duffau Toro  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile,  
Simón Bolívar 3127 Depto. 501, Nuñoa (777-0236)

**SIIC Cuba:** Oficina Científica La Habana,  
Directora: Dra. Maritza Puppo  
Instituto «Pedro Kouri», Departamento de Virología,  
Laboratorio de Arbovirus, Apdo Postal 601, Marianao 13

**SIIC EE.UU.:** Oficina Científica Washington DC,  
Director: Dr. Itzhak Brook  
4431 Albemarle st NW, 20016

**SIIC España:** Oficina Científica Barcelona,  
Director: Dr. Ignacio Balaguer Vintró  
Pi i Margall 19, 08024

**SIIC Francia:** Oficina Científica París,  
Director: Dr. Juan Carlos Chachques  
Département de Chirurgie Cardiovasculaire, Hôpital  
Européen Georges Pompidou. 20 rue Leblanc, 75015

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los conceptos vertidos en esta publicación pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones de Laboratorios Phoenix S.A.I.C. y F. Trabajos Distinguidos/Trabajos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

  
Información adicional en  
www.siic.com

  
Artículo completo en  
www.siic.info

## Colección Trabajos Distinguidos

Serie

# Cardiología

www.trabajosdistinguidos.com/trabdis.php

### Dirección Científica

Marcelo Trivi

### Comité de expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel, Jorge Albertal, Ricardo Ananía, Moisés Aptevar, Juan Aranda Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Siguemitzu Arie, Enrique Asín Cardiel, Fause Attie, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Antonio Bayés de Luna, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, María Castillo Staab, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Ignacio Chávez Rivera, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Philippe Coumel, Julio d'Oliveira, Alberto Demartini, Horacio Di Nunzio, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Roberto Estévez, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis Foll, Luis de la Fuente, Juan Gagliardi, Enrique Garcilazo, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Florencio Garófalo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guermoprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lázzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jadraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn, María Olivari, Raúl Oliveri, Fernando Otero, Gastao Pereira da Cunha, Albino Perosio, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel, Pileggi, Juan Plastino, Adolfo Poliche, Rubén Posse, Manuel Quero Jiménez, Gregorio Róbago Pardo, Daniel Rigou, Rubem Rodrigues, Alberto Rodríguez Coronel, Heber Rodríguez Silva, Edson Saad, Gustavo Sánchez Torres, Edgardo Schapachnik, Ketty Schwartz, Elsa Segura, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Abraham Sonis, Luis Suárez, Miguel Torner Soler, Bernardo Tovar Gómez, Jorge Trongé, Eduardo Villacis, Ernesto Weinschelbaum.

### Fuentes científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review  
Acta Cardiologica Sinica  
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC-SIIC)  
American Heart Association (AHA)  
American Heart Journal  
American Journal of Cardiology  
American Journal of Hypertension  
American Journal of Medicine  
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine  
American Journal of the Medical Sciences  
American Society of Nuclear Cardiology Newsletter  
Annals of Internal Medicine  
Annals of Pharmacotherapy  
Annals of Surgery  
Annals of Thoracic Surgery  
Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux  
Archives of Internal Medicine  
Archives of Medical Research  
Archivos de Cardiología de México  
Arquivos Brasileiros de Cardiologia  
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia  
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology  
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology  
Atherosclerosis  
Atherosclerosis Supplements  
BMC Cardiovascular Disorders  
British Heart Journal  
British Journal of Clinical Pharmacology  
British Journal of Hospital Medicine  
British Medical Journal (BMJ)  
Canadian Journal of Cardiology  
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology

Canadian Medical Association Journal (CMAJ)  
Cardiology in Review  
Cardiovascular Drug Reviews  
Chest  
Circulation  
Circulation Research  
Clinical Cardiology  
Clinical Drug Investigation  
Coronary Artery Disease  
Critical Care Medicine  
Current Journal Review  
Current Opinion in Cardiology  
Diabetes Research and Clinical Practice  
Drugs  
European Heart Journal  
European Journal of Cardio-Thoracic Surgery  
European Journal of Heart Failure  
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery  
Gaceta Médica de México  
Heart  
Heart and Lung  
Hypertension  
Hypertension Research  
Indian Heart Journal  
Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery  
International Journal of Cardiology  
International Journal of Clinical Practice  
Italian Heart Journal  
Japanese Heart Journal  
Jornal Vascular Brasileiro  
Journal of Cardiac Surgery  
Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance  
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics  
Journal of Clinical Hypertension  
Journal of Clinical Investigation  
Journal of Endovascular Therapy  
Journal of Human Hypertension  
Journal of Hypertension  
Journal of Internal Medicine

Journal of Invasive Cardiology  
Journal of Nuclear Cardiology  
Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery  
Journal of Vascular Surgery  
Journal of the American College of Cardiology (JACC)  
Journal of the American Medical Association (JAMA)  
Journal of the American Society of Echocardiography  
Journal of the Hong Kong College of Cardiology  
Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)  
Lipids  
Mayo Clinical Proceedings  
Medicina (Buenos Aires)  
Medicina Clínica  
Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology  
New England Journal of Medicine (NEJM)  
Polish Heart Journal  
Postgraduate Medical Journal  
Progress in Cardiovascular Diseases  
QJM: An International Journal of Medicine  
Revista Argentina de Cardiología  
Revista Chilena de Cardiología  
Revista de la Federación Argentina de Cardiología  
Revista Española de Cardiología  
Salud(i)Ciencia  
Stroke  
The Lancet  
Thorax  
Thrombosis Journal  
Thrombosis Research  
Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Trabajos Distinguidos Cirugía  
Trabajos Distinguidos Clínica Médica  
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo  
Trabajos Distinguidos Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores.

SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Los efectos hipotensores aditivos de la intensidad de la actividad física sobre la hipotensión posterior al ejercicio

### *The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension*



Linda S. Pescatello  
University of Connecticut, Storrs, Connecticut, EE.UU.

John Eicher, Yale University, New Haven, Connecticut, EE.UU.

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Enviar correspondencia a: Linda S. Pescatello,  
University of Connecticut, Storrs, Connecticut,  
EE. UU.  
linda.pescatello@uconn.edu

 Especialidades médicas relacionadas,  
producción bibliográfica y referencias  
profesionales de los autores, autoevaluación.

La hipertensión arterial (HTA), es decir, el aumento crónico de la presión sanguínea, sigue siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo, al cual se le atribuyen más de 7 millones de muertes a nivel mundial. En los Estados Unidos, se gastan más de 76 mil millones de dólares por año como consecuencia de la HTA, de los cuales más del 38% corresponde a medicamentos antihipertensivos. Una alternativa a la medicación antihipertensiva es la aplicación de modificaciones del estilo de vida, tales como la realización de actividad física. Una rutina habitual de ejercicio es capaz de reducir el riesgo de sufrir HTA y enfermedad cardiovascular (ECV).

El ejercicio aeróbico reduce la presión arterial (PA) entre 5 y 7 mm Hg en los sujetos con HTA. La mayor parte de dicha reducción es el resultado de las disminuciones sostenidas de la PA que se producen inmediatamente después de cada sesión de actividad física. Este fenómeno se conoce como hipotensión posterior al ejercicio (HPE). En la bibliografía existen datos contradictorios sobre la relación entre la intensidad de las sesiones de ejercicio y la magnitud de la HPE. Nosotros, junto con otros investigadores, comprobamos que el ejercicio de baja intensidad es tan eficaz como el ejercicio de mayor exigencia para producir HPE, mientras que otros autores aseguran que las sesiones de mayor intensidad provocan una HPE de mayor magnitud. Estas discrepancias deben aclararse para que los médicos puedan instruir correctamente a sus pacientes sobre el tipo de ejercicio más eficaz para prevenir y tratar la HTA y las ECV.

El objetivo principal de esta investigación fue determinar el efecto de la intensidad del ejercicio aeróbico sobre la HPE mediante la evaluación de diversos niveles de esfuerzo físico (leve: consumo máximo de oxígeno [ $VO_{2\text{máx}}$ ] del 40%; moderado:  $VO_{2\text{máx}}$  del 60%; y vigoroso:  $VO_{2\text{máx}}$  del 100%) en comparación con la falta de ejercicio (control). Nuestra hipótesis fue que la magnitud de la HPE podría ser similar luego de una actividad física de intensidad leve, moderada y vigorosa. El objetivo secundario fue explorar los biomarcadores clínicos que se correlacionan con la HPE, para ahondar en las características clínicas de los individuos con mayores probabilidades de lograr una disminución de su PA mediante el ejercicio físico.

Para ello, se reunió a un grupo de 45 hombres norteamericanos-europeos (con una edad promedio de  $43.9 \pm 1.4$  años) que se encontraban, aparentemente, en buen estado de salud con excepción de su HTA grado I (PA sistólica [PAS] de 130 mm Hg a  $\leq 160$  mm Hg, PA diastólica [PAD] de 85 mm Hg a  $\leq 100$  mm Hg, o ambas). Los sujetos participaron de una sesión de orientación para asegurarse de que cumplieran con los criterios de inclusión y para que se familiarizaran con los protocolos de estudio, que incluían el uso de un monitor ambulatorio de PA hasta la mañana siguiente. Dicho monitor tomó medidas aleatoriamente tres veces por hora durante las horas de vigilia (de 06.00 a 23.00) y una vez por hora durante las horas de sueño (de 23.00 a 06.00).

Los participantes completaron cuatro sesiones experimentales: una sesión de control sin ejercicio, durante la cual permanecieron sentados en reposo, y tres series de ejercicios de ciclismo al 40% (intensidad leve), 60% (intensidad moderada) y 100% (intensidad vigorosa) de la  $VO_{2\text{máx}}$ . Cada experimento comenzó con un período basal en el que los individuos permanecieron sentados en reposo durante 20 minutos, y al final del cual se tomaron muestras de sangre para medir la concentración de lipoproteínas, insulina, glucosa, proteína C-reactiva (PCR), fibrinógeno y renina. Las sesiones de ejercicio de intensidad leve y moderada consistieron en una fase de 5 minutos de calentamiento en bicicleta sin resistencia, una etapa de 30 minutos de pedaleo a una intensidad

predeterminada y un período de enfriamiento de 5 minutos. Las sesiones de ejercicio de intensidad vigorosa consistieron en una prueba de estrés cardiopulmonar escalonada, en la que el  $VO_{2\text{máx}}$  se determinó mediante el análisis de los gases espirados. Los resultados de la fase de ejercicio intenso se utilizaron para calcular la intensidad de las otras sesiones de ejercicio. Después de cada experimento, los participantes tuvieron un período de recuperación de 45 minutos sentados en reposo. La PA se midió durante la fase basal, durante las sesiones experimentales y en el período de recuperación. Después de cada sesión, a cada participante se le colocó un monitor ambulatorio de PA hasta la mañana siguiente.

En comparación con la sesión de control sin actividad física, la PAS aumentó en promedio  $2.7 \pm 1.6$  mm Hg menos luego del ejercicio leve ( $p = 0.087$ ),  $5.4 \pm 1.4$  mm Hg menos luego del ejercicio moderado ( $p < 0.001$ ) y  $11.7 \pm 1.5$  mm Hg menos luego del ejercicio vigoroso ( $p < 0.001$ ). El análisis de regresión lineal mostró que un aumento del 10% en la intensidad relativa del ejercicio reducía la PAS en 1.5 mm Hg ( $p < 0.01$ ).

En comparación con la sesión de control sin actividad física, la PAD disminuyó en promedio  $1.5 \pm 1.2$  mm Hg más luego del ejercicio leve ( $p = 0.207$ ),  $2.0 \pm 1.0$  mm Hg más luego del ejercicio moderado ( $p = 0.055$ ) y  $4.9 \pm 1.3$  mm Hg más luego del ejercicio vigoroso ( $p < 0.001$ ). Por cada 10% de aumento en la intensidad relativa de ejercicio, la PAD se redujo en 0.6 mm Hg ( $p < 0.01$ ).

Se encontraron varios biomarcadores que se correlacionaban con la disminución inmediata de la PAS y la PAD después del ejercicio aeróbico. Luego de un ejercicio intenso, la glucemia en ayunas, la renina y la PCR fueron los elementos que más se asociaron con la respuesta de la PAS, mientras que la renina, las lipoproteínas de baja densidad y el  $VO_{2\text{máx}}$  fueron los marcadores más relacionados con la respuesta de la PAD. Los modelos de respuesta de la PAS y la PAD luego del ejercicio vigoroso pudieron explicar sus variaciones respectivas del 40.0% y el 42.9%.

Llegamos a la conclusión de que la intensidad del ejercicio y la HPE tienen una relación de tipo dosis-respuesta; es decir, encontramos que, cuanto mayor es la intensidad de cada sesión de actividad física, mayor es la magnitud de la reducción inmediata de la PA. Un aumento del 10% en la intensidad relativa de la sesión de ejercicio produjo una disminución de la PAS en 1.5 mm Hg y de la PAD en 0.6 mm Hg. Esta investigación es una de las primeras en

examinar una amplia gama de intensidades de ejercicio aeróbico y sus efectos sobre la magnitud de la HPE.

Pudimos relacionar diversos biomarcadores clínicos con la HPE. Nuestros resultados son congruentes con los obtenidos en ensayos previos y demuestran la participación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático en la modulación de la HPE. El hecho de que el  $VO_{2\text{máx}}$  pueda explicar el 18.6% de la respuesta de la PAD luego de una sesión de actividad física vigorosa corrobora nuestro trabajo anterior, en el que afirmamos que la HPE posterior a una actividad de gran esfuerzo era de mayor magnitud en los hombres en mejor estado físico. De todas maneras, queda por confirmar si este hallazgo se debe a que los hombres en buen estado físico son capaces de tolerar ejercicios de mayor intensidad que aquellos sujetos con un estado físico no tan favorable.

La recomendación del ejercicio de intensidad vigorosa constituye un reto, dado que, cuanto mayor es el esfuerzo, mayor es la probabilidad de que se presenten eventos adversos cardiovasculares y ortopédicos, especialmente en aquellos individuos cuya actividad física es irregular. Nuestros hallazgos sugieren que la indicación de realizar ejercicio en los sujetos con HTA debe decidirse de acuerdo con los antecedentes de cada paciente, con cautela y buen juicio clínico. Estos resultados también plantean que la recomendación de ejercicio para las personas con HTA, en la actualidad avalada por la Facultad Norteamericana de Medicina, puntualmente en lo que respecta a la intensidad del ejercicio, debe ampliarse para incluir niveles de actividad física más vigorosa en aquellos sujetos que puedan tolerarla.

Se necesitan más estudios para replicar nuestros hallazgos, de modo que sean más generalizables a diversas poblaciones. Nuestra muestra incluyó sólo a hombres de mediana edad, de origen norteamericano-europeo, que presentaban prehipertensión o HTA de fase I. Nuestros hallazgos deben repetirse en una muestra de mayor tamaño, con mayor diversidad étnica y tanto en hombres como en mujeres. Asimismo, sólo examinamos el ejercicio aeróbico. También es necesario investigar el uso de ejercicios de resistencia como opción terapéutica y la relación entre la intensidad de la actividad física y la HPE. Además, no todos los sujetos experimentan una reducción significativa de la PA luego de una sesión de actividad física. Los biomarcadores y la caracterización genética de los sujetos respondedores y no respondedores al ejercicio aeróbico pueden brindar más información para los médicos y los pacientes con HTA y ECV.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
www.siicalud.com

*Los autores no manifiestan conflictos de interés.*

#### Lista de abreviaturas y siglas

HTA, hipertensión arterial; ECV, enfermedad cardiovascular; PA, presión arterial; HPE, hipotensión posterior al ejercicio;  $VO_{2\text{máx}}$ , consumo máximo de oxígeno; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PCR, proteína C-reactiva

#### Cómo citar este artículo

Pescatello LS, Eicher J. Los efectos hipotensores aditivos de la intensidad de la actividad física sobre la hipotensión posterior al ejercicio. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 19(3):5-6, Sep 2014.

#### How to cite this article

Pescatello LS, Eicher J. The additive blood pressure lowering effects of exercise intensity on post-exercise hypotension. *Trabajos Distinguidos Cardiología* 19(3):5-6, Sep 2014.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
Trabajos Distinguidos  
de Cardiología



Ingrese a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en

[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

Actualícese en castellano,  
con artículos originales  
e informes seleccionados por expertos  
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, 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: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## 1 - Terapia Antiagregante para la Enfermedad Coronaria Estable en Pacientes con Fibrilación Auricular que Reciben un Anticoagulante Oral: un Estudio de Cohortes de Alcance Nacional

Lamberts M, Gislason G, Hansen M y colaboradores

Copenhagen University Hospital Gentofte, Hellerup, Dinamarca

[Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study]

Circulation 129(15):1577-1585, Abr 2014

*En pacientes con fibrilación y enfermedad coronaria estable, el agregado de antiagregantes plaquetarios a la terapia con antagonistas de la vitamina K no se asocia con una reducción adicional del riesgo de eventos coronarios recurrentes o tromboembolismo, si bien se vincula con un incremento significativo del riesgo de hemorragia.*

Si bien no se ha definido el tratamiento antitrombótico óptimo a largo plazo en los pacientes con fibrilación auricular (FA) y enfermedad coronaria estable, en la práctica clínica es frecuente la suma de un antiagregante plaquetario y un anticoagulante oral. En individuos con FA, se indica la anticoagulación en presencia de al menos un factor de riesgo adicional para accidente cerebrovascular (ACV), mientras que los antiagregantes plaquetarios se prescriben para la prevención de la enfermedad coronaria. Las normativas estadounidenses y europeas proponen la adición de 2 antiagregantes, además de un antagonista de la vitamina K (AVK), durante un mes a un año tras un evento coronario, en forma independiente de su magnitud, el tipo de prótesis endovascular (*stent*) indicado o el riesgo de hemorragia. Sin embargo, la probabilidad de sangrado se incrementa ante el uso de múltiples fármacos antitrombóticos, por lo cual se sugiere la monoterapia con AVK en los individuos con FA después de un año de sucedido un evento coronario agudo o un procedimiento de revascularización.

En el presente ensayo, se analizó si la monoterapia a largo plazo con un AVK más allá de los 12 meses de un evento coronario se asociaba con una menor proporción de episodios de hemorragia grave, en comparación con la incorporación al tratamiento de un antiagregante plaquetario, en contraposición con el eventual riesgo adicional de recurrencia de eventos coronarios o de tromboembolismo.

## Pacientes y métodos

Se obtuvo información de los registros administrativos nacionales de Dinamarca acerca de la utilización de fármacos, en el contexto de las hospitalizaciones de todos los individuos con FA como consecuencia de un infarto de miocardio (IAM) o una angioplastia en un período de 11 años. Sólo se incluyeron los sujetos con indicación de terapia antitrombótica, pero se excluyeron los pacientes con posteriores internaciones por IAM o angina inestable o estable en los 360 días previos o siguientes.

Se definieron como esquemas de tratamiento antitrombótico a la monoterapia con un antiagregante plaquetario (aspirina o clopidogrel) o un AVK (warfarina o fenprocumón), la terapia antiagregante dual (aspirina y clopidogrel) o la asociación de un AVK con uno o dos antiagregantes plaquetarios. Se consideró como criterio principal de valoración de eficacia a los IAM, la mortalidad de causa coronaria y el tromboembolismo (ACV isquémico y embolia arterial sistémica) letal y no letal. El criterio principal de valoración de seguridad consistió en las hemorragias mortales y no mortales; se definió, además, un criterio combinado de valoración que incluyó el IAM, el tromboembolismo, las hemorragias y la mortalidad por todas las causas. Se calcularon también los puntajes en las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor de 75 años, diabetes, ACV, vasculopatía, edad de 65 a 75 años, sexo femenino) y HAS-BLED (hipertensión arterial, disfunción renal o hepática, ACV o tromboembolismo, antecedentes de hemorragia, labilidad del rango internacional normalizado [RIN], edad avanzada, consumo de alcohol o drogas). Ambas escalas se han vinculado con un adecuado valor predictivo del riesgo de tromboembolismo y hemorragia en la población danesa. Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas.

## Resultados

De los 8 700 pacientes con FA y enfermedad coronaria estable (media de edad: 74.2 ± 10.4 años) que fueron incluidos en el estudio, el 37% (n = 3 243) fue tratado con AVK. Se acumularon datos equivalentes a 28 947 personas/año y los subgrupos con mayor aporte fueron la monoterapia con aspirina (45%), la terapia combinada con AVK y aspirina (26%) y la monoterapia con AVK (14%).

Para un promedio de seguimiento de 3.3 años, se registró la muerte del 40% de los participantes (n = 4 357), correspondientes a 1 978 casos de mortalidad de causa coronaria (23%), 1 040 eventos



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

embólicos (12%) y 1 061 casos de hemorragia grave (12%). Las respectivas tasas brutas de incidencia eran de 7.2, 3.8 y 4.0 eventos cada 100 personas al año. La tasa bruta de incidencia de IAM o mortalidad de causa coronaria era similar para el uso de AVK como monoterapia o en asociación con aspirina, pero fue superior para la combinación de AVK y terapia antiagregante dual. En relación con la monoterapia con AVK, no se informó una reducción del riesgo de estos eventos en comparación con la adición de un único antiagregante plaquetario.

Además, se reconoció un riesgo comparable de tromboembolismo para los esquemas que incluyeron AVK, mientras que la probabilidad de esta afección era mayor en los regímenes terapéuticos que no incluían anticoagulantes. Asimismo, el riesgo de hemorragia era mayor en los individuos que utilizaban antiagregantes plaquetarios, ya sea aspirina o clopidogrel. En este sentido, mientras que la monoterapia con aspirina se vinculaba con un menor riesgo de hemorragia, el uso de clopidogrel con aspirina o sin ella se caracterizaba por un riesgo de sangrado comparable al de la monoterapia con AVK. En el criterio combinado de valoración (IAM, tromboembolismo, hemorragia y mortalidad por todas las causas), no se demostraron beneficios de la asociación de un AVK con un único antiagregante plaquetario, en comparación con la monoterapia con AVK.

Para el subgrupo de pacientes con antecedentes de angioplastia coronaria previa ( $n = 3\ 393$ ), se comprobaron eventos de IAM o mortalidad de causa coronaria, tromboembolismo y hemorragia grave en 512 (15%), 291 (9%) y 370 (11%) casos, en ese orden. La tasa bruta de IAM y mortalidad de causa coronaria entre estos enfermos fue de 4.5 casos cada 100 personas/año, en comparación con 9.1 eventos cada 100 pacientes/años en sujetos que no fueron tratados de modo invasivo. En un modelo ajustado de Cox, los riesgos fueron similares a los informados para la cohorte de estudio en general, en relación con la probabilidad de trombosis o hemorragia cuando se comparó la monoterapia con AVK con la adición de antiagregantes plaquetarios.

Entre los 951 participantes que fueron internados por un evento de hemorragia no letal, la tasa de mortalidad fue de 53%, en comparación con una tasa de 38% entre los sujetos que no experimentaron hemorragias (*hazard ratio* [HR]: 2.14; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.94 a 2.37). Mientras que no se reconocieron diferencias en la tasa de mortalidad secundaria a hemorragia entre los sujetos que recibieron monoterapia con AVK o la asociación de estos fármacos con un antiagregante plaquetario, la combinación de un anticoagulante con la terapia antiagregante dual se correlacionó con incremento significativo del riesgo de mortalidad por hemorragias.

## Discusión

En este estudio observacional de alcance nacional, la incorporación de terapia antiagregante plaquetaria al tratamiento con AVK en sujetos con FA y enfermedad

coronaria estable no se asoció con beneficios, mientras que el riesgo de hemorragia grave se incrementó de modo significativo. Asimismo, los tratamientos con antiagregantes plaquetarios sin AVK asociados se correlacionaron con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, con una probabilidad destacada de hemorragia ante la combinación de aspirina y clopidogrel. Por consiguiente, la monoterapia con AVK parece la mejor opción en individuos con FA y enfermedad coronaria estable.

La falta de eficacia de la terapia antiagregante dual sobre el riesgo de IAM recurrente, en comparación con los AVK, se consideró un resultado esperable para los autores y también fue informada en sujetos tratados mediante angioplastia coronaria. Dado el diseño no aleatorizado de este ensayo, esta asociación podría fundamentarse en que los individuos tratados con antiagregantes no habían sido considerados para la terapia con AVK controlada mediante RIN, por lo cual podrían definirse como un subgrupo con un peor pronóstico. Otra explicación potencial para fundamentar estos resultados es la trombogénesis relacionada con la FA, dado que esta arritmia se vincula con la formación de coágulos con alto contenido en fibrina y menor contenido de plaquetas, motivo por el cual la anticoagulación se asociaría con un mayor efecto protector.

En este contexto, los autores aseguran que los resultados obtenidos permiten confirmar los datos de estudios previos acerca de la menor eficacia de la terapia antiagregante en comparación con los AVK. Del mismo modo, afirman que la adición de los antiagregantes plaquetarios no se vincula con efectos protectores agregados. Se advierte que la intensificación del tratamiento antitrombótico se correlacionó con un mayor riesgo de hemorragia. En consecuencia, la incorporación de un antiagregante plaquetario a la terapia con AVK no sólo no se asoció con beneficios en términos de la prevención de la trombosis, sino que se correlacionó con una mayor probabilidad de episodios de hemorragia.

Se recomienda la profilaxis secundaria a largo plazo con aspirina en la mayoría de los pacientes coronarios sin FA. En cambio, los datos acerca de una indicación como prevención primaria han asociado a la aspirina con peor pronóstico. Además, los beneficios de este fármaco sobre la mortalidad por IAM se describen en los primeros 30 días, con posterior similitud de las curvas de supervivencia, en comparación con el placebo. De todos modos, la mayor parte de la información de los primeros estudios se originó antes de las modernas estrategias de enfoque del síndrome coronario agudo, con el uso de *stents* y de otros recursos farmacológicos de prevención secundaria, como las estatinas. Como contrapartida, el efecto protector de los AVK en términos de la aparición de trombosis no parece variar después de 2 años de seguimiento, en comparación con su asociación con un antiagregante plaquetario.

Para la prevención de los ACV en pacientes con FA, todos los anticoagulantes de reciente aprobación (apixabán, rivaroxibán, dabigatrán) se caracterizan

por una eficacia similar o superior a la informada para los AVK. Aun con el uso de estos fármacos, la terapia combinada se correlaciona con una mayor probabilidad de hemorragia sin efectos beneficiosos destacados sobre la prevención del tromboembolismo. Todavía debe definirse si estos nuevos agentes pueden reemplazar a los AVK en individuos con FA y enfermedad coronaria coexistente.

## Conclusiones

En pacientes con FA y enfermedad coronaria estable, el agregado de antiagregantes plaquetarios a la terapia con AVK no se asocia con una reducción adicional del riesgo de eventos coronarios recurrentes o tromboembolismo, si bien se vincula con un incremento significativo del riesgo de hemorragia. Por consiguiente, podría considerarse la monoterapia con AVK en aquellos sujetos con FA más allá de los 12 meses de un evento coronario.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/141819](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/141819)

## 2 - Depresión como Factor de Riesgo de Peor Pronóstico en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo: Revisión Sistemática y Recomendaciones. Un Documento Científico de la American Heart Association

Lichtman J, Froelicher E, Wulsin L y colaboradores

American College of Cardiology/American Heart Association

[*Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis among Patients with Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A Scientific Statement from the American Heart Association*]

**Circulation** 129(12):1350-1369, Mar 2014

*La depresión posterior a un síndrome coronario agudo es un factor de riesgo asociado con la mortalidad por todas las causas o de causa cardíaca, así como con un criterio combinado de valoración que incluye la mortalidad y los eventos cardíacos no letales.*

La depresión y los síntomas depresivos son frecuentes en los pacientes coronarios. La proporción de individuos con síndrome coronario agudo (SCA) que reúnen los criterios de depresión mayor del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) es del 20%, si bien este porcentaje se incrementa al considerar a los pacientes con síntomas subclínicos de depresión.

Se ha informado una asociación relevante entre la depresión mayor o los síntomas depresivos y el aumento de la morbilidad entre los pacientes con SCA. No obstante, no se considera a la depresión como un factor formal de riesgo vinculado con peor pronóstico en estos enfermos.

En este contexto, se propuso la creación de un documento científico de revisión de la bibliografía disponible acerca del papel de la depresión como factor de riesgo relacionado con una mala evolución en individuos adultos que se recuperan de un SCA. Un comité de la *American Heart Association* efectuó una actualización de las revisiones sistemáticas previas redactadas en inglés en las bases de datos Medline, *Current Contents* y PsycINFO. Se incluyeron los artículos de diseño prospectivo con al menos 100 pacientes en recuperación de un SCA, en los cuales se habían aplicado herramientas validadas para el diagnóstico de depresión o los síntomas depresivos, por un lado, y con datos acerca de la mortalidad de causa cardíaca o por todas las causas, por el otro. Se excluyeron los protocolos sin información comparativa contra grupos de pacientes sin depresión o que se focalizaban en subtipos específicos de depresión o en patrones definidos de síntomas depresivos.

El análisis final incluyó 53 estudios de los cuales fue posible obtener el objetivo del ensayo, el diseño, la fuente de los datos, el tamaño de la muestra, las características de los pacientes, las herramientas para el diagnóstico y la cuantificación de la depresión, la duración del seguimiento, el pronóstico, la presencia de covariables, los resultados y las conclusiones.

## Resultados

Se encontraron 53 estudios que cumplían con los criterios de inclusión. En 32 trabajos se informó la asociación entre la depresión y la mortalidad por todas las causas, mientras que en otros 12 ensayos se evaluó el vínculo entre la depresión y la mortalidad de causa cardíaca. En 22 estudios se analizó la asociación entre la depresión y un criterio combinado de valoración que comprendía la mortalidad y los eventos no letales. Se advirtieron diferencias metodológicas entre los diversos protocolos, en términos de las herramientas para el análisis de la depresión y de la definición de las covariables que formaban parte del análisis. De todos modos, la mayor parte de los estudios había aplicado escalas subjetivas de depresión, de las cuales el *Beck Depression Inventory-I* (BDI-I) representó una de las estrategias de uso más frecuente. En la mayoría de los casos, la depresión se había definido como un factor predictivo principal del pronóstico, en lugar de constituir una de las covariables, si bien algunas de las cohortes no habían sido diseñadas con el fin de establecer la relación entre esta afección y la evolución del SCA. En este sentido, sólo en unos pocos estudios se habían cuantificado los niveles de troponina para la definición de los SCA, como probable consecuencia de la obtención de estos datos en forma previa a la incorporación de la medición de troponinas como criterio diagnóstico de esta alteración.

## Depresión y mortalidad por todas las causas

En 32 estudios se evaluó la asociación entre la depresión y la mortalidad por todas las causas, en 24 de esos trabajos sólo se incluyeron pacientes con infarto de miocardio (IAM), mientras que en 6

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

ensayos se evaluaron participantes con cualquier tipo de SCA. En un protocolo sólo se integraron pacientes con IAM complicado con insuficiencia cardíaca; en el estudio restante, únicamente se incluyeron individuos con angina de pecho inestable. Se utilizaron 15 sistemas distintos para el diagnóstico de depresión, con predominio de cuestionarios respondidos por los enfermos; se destaca que el BDI-I se aplicó en 20 protocolos. En cambio, en menos de la mitad de los ensayos, se incluyeron entrevistas diagnósticas de diseño estructurado o semiestructurado. Asimismo, en la mayoría de los casos, la depresión se valoró durante el evento o en las primeras semanas posteriores al episodio en el transcurso de unas pocas semanas después del evento. El seguimiento se extendió por lapsos muy variables, desde 1 mes hasta 10 años. Se destaca que en 17 de estos 32 estudios se reconoció una asociación significativa entre ambos procesos tras el ajuste estadístico, mientras que en 4 ensayos se describió una relación significativa, pero no ajustada entre, por lo menos, una medición de depresión y un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. En otros 3 estudios, se encontró una asociación significativa que perdió su potencia estadística tras la aplicación de un ajuste por otras variables de riesgo.

En 4 trabajos de análisis de una cohorte de pacientes canadienses con SCA se verificó una asociación considerable, pese al ajuste estadístico, entre los síntomas depresivos cuantificados por medio del BDI-I y una mayor tasa de mortalidad por todas las causas. También, en tres ensayos en los cuales se efectuó un subanálisis de los datos de los participantes depresivos del estudio *Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease* (ENRICH), la depresión mayor y la depresión menor (estimadas por medio de la escala *Depression Interview and Structured Hamilton*) se correlacionaron con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas a los 30 meses o 5 años de seguimiento, incluso tras considerar diversos factores de confusión. Sin embargo, la repercusión de la depresión sobre la mortalidad no se observó hasta que transcurrieron cerca de 12 meses a partir del evento coronario.

En dos estudios se analizaron datos combinados de las cohortes de los pacientes de los estudios *Prospective Registry Evaluation Myocardial Infarction: Events and Recovery* (PREMIER): los *Coronary Psychosocial Evaluation Studies* (COPEs) y *Emotions and Prognosis Post-Infarct* (EPPI). Asimismo, en un análisis global se consideraron los participantes del EPPI y el grupo control que formó parte del ensayo *Montreal Heart Attack Readjustment Trial* (M-HART). La presencia de síntomas depresivos, cuantificados por medio del *Patient Health Questionnaire* de 9 dominios (PHQ-9) se correlacionó con un mayor riesgo de mortalidad total. Se agrega que, en los pacientes con SCA de los estudios COPEs, tanto la magnitud de los síntomas depresivos estimados por medio del BDI-I como la depresión mayor (definida por la escala *Depression Interview and Structured Hamilton*) fueron factores predictivos significativos de la mortalidad por cualquier causa hasta los 12 meses, aun

con el ajuste estadístico por variables como el índice cardíaco y la función sistólica. En modelos de análisis no ajustados de los datos del estudio EPPI, se describió una asociación significativa entre la depresión mayor, valorada con una versión modificada del *National Institute of Mental Health's Diagnostic Interview Schedule* (DIS), y la mortalidad por todas las causas a los 18 meses; por el contrario, la depresión a los 6 meses no se vinculó con el pronóstico.

Entre los estudios que no permitieron reconocer una asociación significativa entre la depresión y la mortalidad por todas las causas se citan *Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly* (EPESE), *Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial* (CAMIAT), *Osaka Acute Coronary Insufficiency Study* (OACIS) y *Groningen Longitudinal Aging Study* (GLAS). En estas cohortes de 100 a 800 pacientes se aplicaron distintos instrumentos para valorar la depresión; aunque esta afección no se relacionó con la mortalidad en los modelos de análisis multivariado, se informó en tres protocolos una asociación significativa en patrones de análisis univariado y no ajustado. En síntesis, en la mayor parte de los trabajos se postuló que la depresión constituía un factor de riesgo asociado con la mortalidad por todas las causas en pacientes con SCA. La gran cantidad de estudios negativos o con efectos mixtos se consideró un equivalente de la complejidad para la interpretación de la bibliografía.

### Depresión y mortalidad de causa cardíaca

Se evaluó la asociación entre la depresión y la letalidad de causa cardíaca, sobre los datos de 1 042 individuos con SCA que participaron de 12 estudios. En la mayoría de los casos se utilizó el BDI-I, mientras que la *Zung Self Rating Depression Scale* fue el único sistema de medición restante aplicado. La depresión se valoró, en general, durante la internación y el seguimiento se extendió de 6 meses a 10 años.

En 7 de los 12 ensayos se señaló una asociación significativa entre la depresión y la mortalidad de causa cardíaca en modelos ajustados; en otro de los estudios, se informó la misma relación en modelos no ajustados. En cambio, 4 análisis elaborados sobre 3 cohortes diferentes tuvieron resultados negativos, en el contexto de una cantidad limitada de pacientes.

Se destaca que, aunque sólo en pocos estudios se analizó la relación entre la depresión y la mortalidad de causa cardíaca, en ocasiones con resultados mixtos, en 8 de los 12 protocolos se postuló que la depresión representaba un factor de riesgo asociado con la mortalidad de causa cardíaca luego de un SCA.

### Depresión y valoración combinada de mortalidad y eventos no letales

En 22 trabajos se analizó la asociación entre la depresión, por un lado, y la mortalidad y los eventos coronarios no mortales, por el otro. Se aplicaron 15 instrumentos diferentes para valorar la depresión, en el transcurso de unas primeras semanas posteriores al evento coronario y con períodos de seguimiento de

1 a 5 años. En 15 de los 22 protocolos se describió una asociación significativa entre la depresión y el criterio combinado de valoración en los modelos con ajuste estadístico; en otros dos ensayos se verificó la misma correlación en un modelo no ajustado. Se hace hincapié en que, en el estudio *Epidemiological Study of Acute Coronary Syndromes and the Pathophysiology of Emotions* (ESCAPE), se manifestó una asociación significativa entre la depresión mayor y los síntomas depresivos valorados a los 2 meses de un SCA, por un lado, y el pronóstico cardiovascular a los 2 años de seguimiento, por el otro. Esta correlación se advirtió también en otras investigaciones, como el estudio OACIS. De este modo, la mayor parte de los ensayos considerados en la revisión permitieron postular que la depresión es un factor de riesgo asociado con un criterio combinado de valoración que incluía la mortalidad y los eventos cardíacos no letales.

### Revisión de los metanálisis

En 3 de los 4 metanálisis que estimaron la asociación entre depresión y el pronóstico de los pacientes coronarios, se verificó un incremento no ajustado del riesgo de entre 1.8 y 2.6 para la mortalidad por todas las causas y de entre 2.3 y 2.9 para la mortalidad de causa cardíaca. En los 2 metanálisis que incluyeron modelos ajustados se mantuvo este efecto sobre el pronóstico, aunque con menor magnitud. El metanálisis más reciente abarcó pacientes con IAM; se reconoció un efecto no ajustado de 2.3 para la mortalidad por todas las causas, de 2.7 para la mortalidad de causa cardíaca y de 1.6 para el criterio combinado de valoración. Sobre la base de estos resultados, los autores del metanálisis indicaron que la depresión constituía un factor de riesgo asociado con la mortalidad de los individuos con IAM.

### Conclusiones

En el contexto de esta revisión sistemática de los estudios publicados acerca de la relación entre la depresión y el SCA, se advirtió heterogeneidad en términos de las características demográficas de los participantes, las herramientas para la valoración de la depresión, la duración del seguimiento y las covariables incluidas en los modelos estadísticos. Los autores manifiestan que la mayor parte de la información disponible permite fundamentar que la depresión posterior a un SCA es un factor de riesgo asociado con la mortalidad por todas las causas o de causa cardíaca, así como con un criterio combinado de valoración que incluye la mortalidad y los eventos cardíacos no letales. Por consiguiente, se propone la consideración de esta enfermedad como un factor de riesgo vinculado con un peor pronóstico en estos pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141820](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141820)

### 3 - Signos Visibles de Envejecimiento y Riesgo de Cardiopatía Isquémica en la Población General: Estudio Prospectivo de Cohorte

Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A y colaboradores

Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen y otros centros participantes; Dinamarca

[Visible Age-Related Signs and Risk of Ischemic Heart Disease in the General Population: A Prospective Cohort Study]

**Circulation** 129(9):990-998, Mar 2014

*La presencia de calvicie de tipo masculino, de pliegues en el lóbulo auricular y de xantelasmas se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de la edad y del sexo.*

El examen físico de un paciente incluye la evaluación acerca de si parece ser más joven o más viejo que lo que su edad cronológica indica. Esta práctica asume implícitamente el concepto de que la edad percibida se correlaciona con las enfermedades del envejecimiento; por lo tanto, la persona que parece mayor que su edad cronológica tiene mayor probabilidad de estar enferma, en comparación con quien no presenta discordancia entre su edad cronológica y su edad percibida. Algunos estudios previos han encontrado que el patrón masculino de calvicie, el cabello canoso, las arrugas faciales y la presencia de un arco corneal senil (o geróntoxon) se asocian con la percepción de ser más viejo que la edad cronológica. La presencia de uno o más de estos signos visibles de envejecimiento se ha asociado con mayor riesgo de cardiopatía isquémica en la mayoría de los estudios de investigación, aunque no en todos ellos.

Los pliegues del lóbulo auricular, los xantelasmas y el arco corneal senil son características que aparecen con frecuencia durante el envejecimiento. Los xantelasmas y el arco corneal senil representan depósitos de colesterol en los párpados y en la córnea, respectivamente. Si bien muchos estudios han informado una correlación entre la presencia de estos signos de envejecimiento y la cardiopatía isquémica, no se ha podido separar convenientemente el factor de confusión introducido por la edad.

Los investigadores llevaron a cabo este estudio para probar la hipótesis de que estos signos, tanto individualmente como en combinación, se asocian con mayor riesgo de cardiopatía isquémica, de infarto de miocardio y de muerte en la población general, independientemente de la edad cronológica.

### Pacientes y métodos

Los participantes formaban parte de un estudio cardiovascular poblacional y prospectivo (*Copenhagen City Heart Study*) iniciado en Dinamarca entre 1976 y 1978, con seguimiento hasta 2003. Se invitó a 19 329 hombres y mujeres, tomados al azar del Registro Nacional de Dinamarca. El grupo se estratificó por edad (desde 20 años hasta 80 años). Los datos para el estudio se obtuvieron mediante un cuestionario autoadministrado, examen físico y muestras de sangre. Respondieron a la invitación inicial 14 223 personas

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

(74%) y completaron el estudio 10 885 (56%), cuyos datos conforman el presente estudio. Se incluyeron los datos de seguimiento hasta 2011. Los comités de ética de las distintas instituciones participantes aprobaron el estudio y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes.

Se definieron específicamente los criterios para el diagnóstico de los signos en estudio (calvicie de tipo masculino, cabello canoso, arrugas faciales, pliegue del lóbulo auricular, xantelasma y arco corneal senil). Las observaciones fueron registradas por personal que desconocía los objetivos del estudio. Se definió cardiopatía isquémica e infarto de miocardio según los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Los investigadores definieron las covariables seleccionadas para el estudio: niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos, índice de masa corporal, presión arterial, uso de insulina o hipoglucemiantes orales, tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, antecedente familiar de cardiopatía isquémica y nivel socioeconómico.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para las comparaciones entre dos grupos se utilizó la prueba de la *U* de Mann-Whitney y la prueba de *chi* al cuadrado de Pearson. Las incidencias acumuladas se analizaron con curvas de Kaplan-Meier y las diferencias, con la prueba del orden logarítmico. Los cocientes de riesgo instantáneo (HR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se analizaron con el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox. Se calcularon los cocientes de riesgo instantáneo, los cocientes de riesgos crudos y los cocientes de riesgo ajustado, mediante el tiempo (en años) desde el ingreso al estudio.

## Resultados

Durante un período de seguimiento de hasta 35 años (media: 23 años), 3 401 participantes presentaron cardiopatía isquémica, 1 708 tuvieron infarto de miocardio y 7 722, murieron.

Luego de ajustar los datos por la edad de ingreso al estudio o por la edad y el sexo combinados se encontró que la presencia de calvicie frontoparietal, calvicie coronal, encanecimiento, pliegues en el lóbulo auricular, xantelasma y arco corneal senil se asocian con mayor riesgo de cardiopatía isquémica o de infarto de miocardio. Los xantelasma y el arco corneal senil, adicionalmente, se vincularon con mayor riesgo de muerte por todas las causas.

Luego de realizar un ajuste ulterior multifactorial para otros factores de riesgo cardiovascular y para marcadores de nivel socioeconómico, la calvicie frontoparietal y coronal, los pliegues auriculares y los xantelasma permanecieron asociados independientemente con cardiopatía isquémica o con infarto de miocardio: calvicie frontoparietal (HR: 1.14 [IC 95%: 0.98 a 1.33] y HR: 1.40 [IC 95%: 1.12 a 1.76], respectivamente) y calvicie coronal (HR: 1.09 [IC 95%: 1.00 a 1.19] y HR: 1.13 [IC 95%: 1.01 a 1.28], respectivamente). Los riesgos instantáneos de los dos tipos de calvicie fueron más elevados en los hombres

que en las mujeres, aunque en ambos sexos estuvieron incrementados significativamente.

Los riesgos instantáneos ajustados para cardiopatía isquémica y para infarto de miocardio, en los pacientes con pliegue auricular, fueron 1.09 (IC 95%: 1.01 a 1.18) y 1.09 (IC 95%: 0.98 a 1.22), respectivamente. En individuos con xantelasma, el riesgo ajustado fue de 1.30 (IC 95%: 1.12 a 1.50) para cardiopatía isquémica y de 1.37 (IC 95%: 1.12 a 1.67) para infarto de miocardio.

Para la mortalidad por todas las causas, después del ajuste multifactorial, solamente el xantelasma permaneció asociado con un mayor riesgo instantáneo (HR: 1.13, IC 95%: 1.02 a 1.24).

Los investigadores analizaron también si el hecho de presentar más de uno de los signos de envejecimiento se asocia con un incremento del riesgo de presentar cardiopatía isquémica o infarto de miocardio. Se observó una tendencia al incremento de las incidencias de cardiopatía isquémica e infarto de miocardio al aumentar el número de signos de envejecimiento. El mayor incremento del riesgo absoluto a los 10 años se observó en pacientes varones, de 70 a 79 años, con 3 o 4 signos de envejecimiento. No se verificó esa tendencia al analizar el riesgo de muerte.

## Discusión y conclusiones

Este fue el primer estudio prospectivo que confirmó la impresión de que el aspecto de más edad que la cronológica es un marcador sensible de salud cardiovascular adversa. En comparación con estudios previos, esta investigación tuvo un tamaño de muestra sustancialmente mayor. Además, la mayoría de los estudios anteriores investigó la asociación de uno solo de los signos de envejecimiento con el riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que omitió el hecho de que los pacientes presentan con frecuencia varios signos simultáneamente. En este estudio, los investigadores analizaron el efecto de la suma de los signos de envejecimiento sobre el riesgo cardiovascular.

Existe una fuerte predisposición genética a la calvicie masculina y varios estudios han sugerido el compromiso de la vía metabólica de los andrógenos. Se ha adelantado la hipótesis de que la testosterona libre actúa tanto en el folículo piloso como en la pared de los vasos, lo que lleva, en un caso, a la calvicie y, en el otro, a la proliferación del músculo liso; esto último, un evento clave en la formación de la placa ateromatosa. Diversos datos de investigaciones recientes han revelado la existencia de *locus* en el cromosoma 7 y en el cromosoma 20, asociados tanto con la calvicie masculina como con la tendencia a la aterosclerosis, con indicios de vías independientes de los andrógenos involucradas en ambas situaciones.

Las posibles explicaciones para el incremento del riesgo de cardiopatía isquémica vinculado con la presencia de pliegues auriculares y xantelasma incluyen la hipótesis de que las alteraciones del tejido conectivo se expresan tanto en la dermis como en la íntima arterial; se estima que esto podría llevar a una

mayor propensión para retener colesterol en el tejido conectivo, lo que sentaría la base para la aparición del xantelasma y de la placa de ateroma.

En lo concerniente al encanecimiento del cabello, se considera que representa una renovación defectuosa de los melanocitos, secundaria al daño del ADN por el envejecimiento; así, el daño al ADN es uno de los factores causales de aterosclerosis.

De acuerdo con sus autores, las fortalezas del estudio se hallan en la homogeneidad de la población estudiada, en la alta proporción de participación y en lo prolongado del seguimiento. La homogeneidad de la población (100% blanca, de origen danés) constituye la principal debilidad de la investigación, al limitar la generalización de los hallazgos. Se reconoce que existen diferencias étnicas para los distintos riesgos, por lo que las conclusiones del estudio no pueden ser extrapoladas fácilmente a otras poblaciones.

En conclusión, los principales hallazgos señalaron que algunos signos de envejecimiento (calvicie de tipo masculino, pliegue auricular y xantelasma), solos o en combinación, se asociaron con mayor riesgo de cardiopatía isquémica y de infarto de miocardio con respecto a la población general, independientemente de la edad cronológica y de la presencia de otros factores reconocidos de riesgo. Los cabellos canosos y el arco corneal senil no mostraron asociación significativa luego del ajuste multifactorial; tampoco las arrugas faciales se vincularon con mayor riesgo.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141991](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141991)

#### 4 - Complicaciones de la Diabetes y Resultados de Salud Adversos luego de la Revascularización Coronaria

Ekezue B, Laditka S, Blanchette C y colaboradores

University of North Carolina at Charlotte, Charlotte, EE.UU.

[Diabetes Complications and Adverse Health Outcomes after Coronary Revascularization]

**Diabetes Research and Clinical Practice** 103(3):530-537, Mar 2014

*Los pacientes con diabetes que son sometidos a revascularización coronaria tienen mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria y de presentar insuficiencia renal, independientemente que se les realice bypass o cirugía percutánea.*

Los pacientes con enfermedad coronaria (EC) a menudo tienen diabetes, lo que aumenta los costos y el cuidado de la salud en dicha afección. La diabetes es un factor de riesgo para EC, que además acelera su progresión y predispone a peores resultados después de la realización de procedimientos médicos. Las personas diabéticas son propensas a tener calcificaciones coronarias más que otros pacientes con otras comorbilidades; por su parte, la diabetes es un indicador de ataque cardíaco y muerte coronaria. Si bien

los recientes avances tecnológicos en la intervención coronaria percutánea (ICP) han incrementado su uso en pacientes de alto riesgo y alcanzaron beneficios comparables a la cirugía de derivación (*bypass*) coronaria (CDC), los procedimientos no son igualmente óptimos para todos los sujetos. En este sentido, para ciertos subgrupos de pacientes no es tan claro cuál sería la técnica de revascularización óptima. Por ejemplo, los estudios que incluyen a pacientes con diabetes a menudo carecen de información sobre la presencia de complicaciones de dicha afección; por lo tanto, son pocas las investigaciones en las que se han valorado la eficacia de la ICP y la CDC en individuos con complicaciones de la diabetes.

Algunos médicos consideran a la CDC más apropiada que la ICP para los pacientes con EC grave y diabetes como comorbilidad. Sin embargo, las directrices para evaluar la efectividad comparativa de la CDC y la ICP fueron elaboradas sobre la base de información clínica proveniente de estudios con pacientes que quizás no representen a la población general estadounidense.

Ninguna investigación ha utilizado datos representativos a nivel nacional para examinar los resultados a corto plazo después de la realización de ICP y de CDC en pacientes con diabetes. Probablemente, las complicaciones de la diabetes expliquen el riesgo elevado de resultados adversos, en lugar de la diabetes por sí misma. Es así que la identificación de las características demográficas y clínicas de los pacientes con resultados adversos también pueden ayudar a seleccionar a aquellos que más se beneficien del tratamiento de revascularización, ya sea con CDC o ICP.

El objetivo de este estudio fue examinar las asociaciones entre las complicaciones diabéticas entre los pacientes sometidos a CDC o ICP y los resultados finales: mortalidad hospitalaria, accidente cerebrovascular posquirúrgico e insuficiencia renal.

#### Metodología

Se llevó a cabo un análisis transversal a partir de la base de datos *Nationwide Inpatient Sample* del *Healthcare Cost and Utilization Project* de la *Agency for Healthcare Research and Quality*, que contiene información de los pacientes hospitalizados durante 2007. Esta base incluye información demográfica, así como datos de admisión, duración de la estadía, pagador, gravedad de la enfermedad y comorbilidades, procedimientos y diagnósticos. Además, incluye información general sobre los hospitales participantes (ubicación, propiedad, número de camas, relación con el personal, nivel de enseñanza, etcétera).

La muestra del estudio incluyó a los pacientes de 45 años o más con diabetes, que habían sido sometidos a una ICP o una CDC en 2007. Sólo se consideraron a los individuos dentro de ese rango de edad debido a que el uso de ICP y de CDC, así como los riesgos de resultados adversos después de la revascularización, se asocian con el aumento de la edad. Además, el 97% de los pacientes que fueron sometidos a CDC y el 95% de todos los que tuvieron una ICP en 2007 tenían 45 años o más.

Se consideró que los pacientes presentaban una complicación de la diabetes si tenían una o más de las siguientes afecciones: problemas renales, oftálmicos o neurológicos, trastornos de la circulación periférica, diabetes no controlada, enfermedad renal crónica o insuficiencia renal.

Se definió la mortalidad hospitalaria como la muerte que ocurre durante la hospitalización. Se identificaron aquellos pacientes que tuvieron un accidente cerebrovascular posoperatorio a partir de códigos predefinidos de diagnóstico en las historias clínicas, y a aquellos con insuficiencia renal posoperatoria, definida como insuficiencia renal aguda que requiere hemodiálisis e identificada por la presencia de cualquier diagnóstico para insuficiencia renal aguda.

Los factores de riesgo de los pacientes incluyeron características demográficas (edad, sexo, raza) y clínicas, incluidas las comorbilidades, y la etapa de la enfermedad, que se considera una medida de la gravedad de la afección basada en el diagnóstico principal, la duración de la estadía y los costos totales. El algoritmo que se usó diferencia entre las comorbilidades y las complicaciones por el proceso de atención teniendo en cuenta los diagnósticos secundarios. Además, el número total de comorbilidades de cada paciente se incluyó en el análisis multivariado para ajustar la asociación entre un aumento del número de comorbilidades y los resultados. Los factores de proceso incluyeron las técnicas de revascularización y las estrategias de preservación del miocardio.

Se compararon las características de los pacientes sometidos a CDC y a ICP con la prueba de la *t* para las variables continuas y la de *chi* al cuadrado para las variables categóricas. Se utilizaron modelos de regresión logística multivariados para los factores asociados con los riesgos de los tres resultados adversos para la salud, ajustados por factores de confusión.

## Resultados

Se analizaron 61 566 pacientes hospitalizados con diabetes que fueron sometidos a CDC o a ICP; el 21.2% (12 979 sujetos) tenía complicaciones diabéticas. El procedimiento más frecuente fue la ICP, en el 71.7% de la muestra. Alrededor del 63% del total de pacientes fueron hombres.

Los resultados no ajustados mostraron que, en comparación con los sujetos sin complicaciones de la diabetes, los pacientes con complicaciones tuvieron un estadio de la enfermedad medio significativamente mayor (4.6 frente a 4.4;  $p < 0.0001$ ) y comorbilidades cardíacas relacionadas más graves (trastornos de las válvulas, insuficiencia cardíaca grave o hipertensión pulmonar;  $p < 0.0001$ ). Las personas afroamericanas y los hispanos fueron más propensos que las de etnia blanca de tener complicaciones de la diabetes.

Los resultados ajustados mostraron que cada comorbilidad adicional aumenta las probabilidades de aparición de un accidente cerebrovascular posoperatorio en un 60% (*odds ratio* [OR] 1.60; intervalo de confianza [IC] del 05%: 1.49 a 1.73). En comparación con los blancos, los pacientes de etnias

minoritarias (afroamericana, hispana, asiática) tenían mayores probabilidades de presentar un accidente cerebrovascular. El hecho de tener complicaciones de la diabetes no se asoció con la presencia de un accidente cerebrovascular posoperatorio.

## Discusión

Los resultados obtenidos apoyaron, parcialmente, la hipótesis de los autores acerca de que, en los resultados ajustados, los pacientes con complicaciones de la diabetes tendrían mayores probabilidades de mortalidad hospitalaria y de insuficiencia renal.

Por lo tanto, se destaca que los resultados adversos potenciales deben ser considerados cuando se toman decisiones sobre revascularización, especialmente para los pacientes con diabetes que pueden tener otras complicaciones de dicha enfermedad, además insuficiencia renal en etapa terminal. Se necesitan más investigaciones para determinar por qué los individuos con complicaciones de la diabetes son más propensos a presentar insuficiencia renal luego de ser sometidos a una ICP.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141985](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141985)

## 5 - Niveles muy Bajos de Lipoproteínas Aterogénicas y Riesgo de Eventos Cardiovasculares: Metanálisis de Estudios con Estatinas

Boekholdt SM, Hovingh GK, Kastelein JJ y colaboradores

Academic Medical Center, Amsterdam, Holanda y otros centros participantes

*[Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Statin Trials]*

**Journal of the American College of Cardiology** 64(5):485-494, Ago 2014

*Las reducciones de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteína B difieren significativamente de un paciente a otro, en el contexto del tratamiento con estatinas. Más del 40% de los enfermos tratados con las dosis más altas de estos agentes no logra los niveles deseados de las lipoproteínas aterogénicas.*

Las estatinas en dosis altas ejercen beneficios cardiovasculares más importantes que los que se observan en los enfermos que reciben las dosis convencionales de estos fármacos. Sin embargo, en los estudios aleatorizados, los efectos favorables se infirieron a partir de las reducciones de los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y del riesgo cardiovascular.

La magnitud de la disminución de las lipoproteínas aterogénicas, en relación con el tratamiento con estatinas, varía considerablemente de un paciente a otro. Empero, los análisis *post hoc* de los estudios clínicos controlados sugirieron que los efectos favorables de las estatinas se vinculan directamente con

la disminución de los niveles de LDLc. En este contexto, los pacientes que logran los valores más bajos de LDLc suelen ser los que tienen riesgo cardiovascular más bajo; sin embargo, el porcentaje de enfermos que alcanza este objetivo es mínimo.

Aunque el LDLc se considera el marcador principal del perfil de lipoproteínas aterogénicas, recientemente los autores demostraron la importancia de la concentración del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (no-HDLc) y de la apolipoproteína B (Apo B) en términos del riesgo cardiovascular. Si bien las normativas vigentes establecen que los niveles de LDLc deberían estar entre 70 y 130 mg/dl, algunos estudios de observación sugirieron que dichos valores parecen demasiado conservadores. Cabe destacar que los agentes hipolipemiantes más nuevos, por ejemplo el mipomersen y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), habitualmente disminuyen los niveles del LDLc a menos de 70 mg/dl.

Los objetivos del presente estudio, en el contexto de un metanálisis previo realizado por los autores, fueron determinar la variabilidad de la disminución del LDLc, el no-HDLc y la Apo B en el contexto del tratamiento con estatinas, establecer el porcentaje de pacientes que no logra los valores recomendados para el LDLc, el no-HDLc y la Apo B a pesar del uso de estatinas en dosis altas y conocer la vinculación entre el logro de los objetivos y la incidencia de eventos cardiovasculares graves.

## Pacientes y métodos

Mediante una búsqueda en PubMed se identificaron todos los trabajos clínicos controlados en los cuales los participantes fueron asignados en forma aleatoria al tratamiento con estatinas y para quienes se dispuso de información acerca del LDLc, el no-HDLc, el colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad (HDLc), los triglicéridos y las apolipoproteínas, antes y durante el tratamiento. Sólo se analizaron los trabajos publicados en inglés, hasta 2011.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas y clínicas de los participantes; los criterios evolutivos analizados consistieron en el infarto agudo de miocardio (IAM) fatal y no fatal, otras manifestaciones de enfermedad coronaria, internaciones por angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular (ACV) fatal y no fatal, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca congestiva. La calidad de los trabajos analizados se evaluó con el puntaje de Delphi; el metanálisis siguió las pautas *Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).

El tratamiento con dosis altas de estatinas consistió en la administración de 80 mg de atorvastatina o 20 mg de rosuvastatina por día; los esquemas restantes se consideraron de dosis habituales de estatinas. El

criterio principal de valoración para el presente estudio fue el intervalo hasta la aparición del primer evento cardiovascular grave (ECVG), es decir, IAM fatal y no fatal, otros tipos de enfermedad coronaria fatal, internación por angina de pecho inestable y ACV fatal o no fatal. Se realizaron análisis de sensibilidad para predecir el período hasta la aparición del primer evento coronario o cerebrovascular grave.

Para cada trabajo por separado se analizaron las características demográficas basales, los niveles de lípidos y apolipoproteínas y los cambios asociados con la terapia. Se calculó el porcentaje de enfermos que no logró los valores deseados de LDLc (< 100 mg/dl o < 70 mg/dl), de no-HDLc (< 130 mg/dl o < 100 mg/dl) y de Apo B (< 100 mg/dl o < 80 mg/dl). Mediante modelos proporcionales de Cox se establecieron las asociaciones entre los niveles de lípidos y apolipoproteínas, en el contexto del tratamiento con estatinas, y los eventos cardiovasculares. Se calcularon los *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), según las categorías de los parámetros analizados. Para el LDLc se consideraron distintos umbrales: 50, 75, 100, 125, 150 y 175 mg/dl. Se comparó el riesgo de ECVG entre los enfermos con concentraciones muy bajas de LDLc (< 50 mg/dl), respecto de los pacientes con reducciones moderadas (LDLc de 75 a < 100 mg/dl). La misma estrategia se aplicó para los niveles de no-HDLc. En los análisis se efectuaron ajustes según la edad, el sexo, el hábito de fumar, la presencia de diabetes, la presión arterial sistólica y los niveles de HDLc.

La heterogeneidad estadística entre los estudios se determinó con los estadísticos  $Q$  de Cochran e  $I^2$ , en tanto que el sesgo de publicación se valoró por medio de gráficos en embudo.

## Resultados

El presente análisis abarcó 8 estudios de alta calidad (mediana de 9 puntos en la escala de Delphi). Se encontró una baja heterogeneidad entre los estudios, en relación con el riesgo de ECVG y el LDLc ( $Q = 6.94$ ;  $p = 0.4$ ;  $I^2 = 0\%$ ), el no-HDLc ( $Q = 6.05$ ;  $p = 0.53$ ;  $I^2 = 0\%$ ) y la Apo B ( $Q = 9.55$ ;  $p = 0.2$ ;  $I^2 = 26\%$ ). No se observaron indicios de sesgo de publicación.

Se contó con datos para 38 153 enfermos tratados con estatinas sobre los parámetros bioquímicos durante la terapia. En el transcurso de 155 573 personas/años de seguimiento, 158 pacientes (0.4%) presentaron IAM fatal y 1 678 enfermos (4.4%) tuvieron IAM no fatal. Otros 615 enfermos (1.6%) tuvieron enfermedad coronaria fatal y 1 029 pacientes (2.7%) presentaron ACV fatal o no fatal. El 7.4% de los enfermos ( $n = 2 806$ ) fue internado por angina de pecho inestable. Un total de 5 387 pacientes (14.1%) presentó, al menos, un ECVG (4 577 enfermos tuvieron un evento; 728 sufrieron 2 eventos; 75 pacientes presentaron 3 eventos y 7 sujetos tuvieron 4 eventos).

Los estudios representativos de la terapia con estatinas incluyeron el *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease* (LIPID), realizado en 3 936 enfermos (40 mg diarios de pravastatina);



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

el *Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER), que incluyó 7 783 pacientes (20 mg diarios de rosuvastatina); el *Treating to New Targets* (TNT), en el cual se aumentó la dosis de estatinas, del esquema convencional al tratamiento con dosis altas de atorvastatina (10 a 80 mg) en 4 636 enfermos, y el estudio controlado con placebo *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS-*TexCAPS*), efectuado en 2 802 pacientes. Otros estudios fueron representativos de los efectos asociados con la reducción del no-HDLc y de la Apo B (*High Dose Atorvastatin vs. Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction* [IDEAL] y el *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* [SPARCL]).

Cuando se analizaron los niveles de LDLc, no-HDLc y Apo B entre los enfermos asignados a dosis altas de estatinas (80 mg de atorvastatina o 20 mg de rosuvastatina) en 18 677 pacientes, los niveles promedio del LDLc fueron de  $69.6 \pm 27$  mg/dl. En total, 2 364 pacientes (12.7%) no alcanzaron los valores deseados de LDLc < 100 mg/dl; 7 546 (40.4%) no lograron niveles de LDLc < 70 mg/dl y 14 600 (78.3%) no llegaron a concentraciones de LDLc < 50 mg/dl. Igualmente, 2 176 enfermos (11.7%) no lograron los niveles de no-HDLc < 130 mg/dl, en tanto que 6 285 pacientes (33.7%) no alcanzaron cifras < 100 mg/dl. El 14.7% y el 35.7% ( $n = 2 740$  y  $n = 6 662$ , respectivamente) no lograron niveles de Apo B < 100 mg/dl o < 80 mg/dl, en el mismo orden.

Los enfermos que presentaron una concentración de LDLc < 50 mg/dl tuvieron un riesgo significativamente más bajo de ECVG, en comparación con los pacientes con niveles  $\geq 175$  mg/dl (HR ajustado [HRa]: 0.44; IC 95%: 0.35 a 0.55). Asimismo, los pacientes que lograron niveles de LDLc < 50 mg/dl tuvieron un riesgo considerablemente más bajo de ECVG, en comparación con los enfermos con concentración de LDLc de 75 a < 100 mg/dl (HRa: 0.81; IC 95%: 0.70 a 0.95). De la misma manera, los enfermos que alcanzaron niveles de LDLc < 50 mg/dl tuvieron menor riesgo de eventos coronarios graves, en comparación con los pacientes con concentración  $\geq 175$  mg/dl (HRa: 0.47; IC 95%: 0.36 a 0.61). Las asociaciones entre las categorías de LDLc y el riesgo de eventos cerebrovasculares fueron menos lineales, en comparación con las relaciones con los eventos coronarios; incluso así, los patrones siguieron la misma tendencia. De hecho, los enfermos con niveles de LDLc < 50 mg/dl presentaron un HRa de 0.36 (IC 95%: 0.22 a 0.59), en comparación con los sujetos en la categoría más alta de LDLc.

En análisis equivalentes se aplicaron umbrales alternativos de LDLc (< 50, < 70, < 100, < 130, < 160 y < 190 mg/dl) y las distintas categorías de no-HDLc (< 80, < 100, < 130, < 160, < 190 y < 220 mg/dl).

Se analizó el riesgo de ACV hemorrágico por categorías de LDLc, no-HDLc y Apo B, con los datos derivados de 7 trabajos (con excepción del AFCAPS-*TexCAPS*). A pesar de que la incidencia de estos eventos fue baja, el riesgo de ACV hemorrágico fue algo más

alto entre los enfermos que lograron cifras muy bajas de lipoproteínas aterogénicas, en comparación con los pacientes que tuvieron niveles moderadamente bajos.

## Discusión

Los resultados del presente estudio confirmaron la amplia variabilidad en la reducción de las lipoproteínas aterogénicas, en respuesta al tratamiento con estatinas. Asimismo, más del 40% de los enfermos tratados con dosis altas de estos fármacos no logró los valores deseados del LDLc, < 70 mg/dl. Cabe destacar que la concentración de LDLc < 50 mg/dl se asocia con beneficios cardiovasculares significativamente más importantes que los niveles de 75 a < 100 mg/dl.

El sexo, la edad, el tabaquismo, el peso corporal, las características de la dieta y la actividad física son algunos de los factores que participan en la variabilidad de la respuesta a la terapia. Sin embargo, la falta de adhesión al tratamiento, como consecuencia de los efectos adversos relacionados con las dosis, entre otros factores, siempre debe tenerse en cuenta al momento de comprender la respuesta inadecuada en un porcentaje considerable de pacientes.

Varios trabajos demostraron, además, la importancia relativa de ciertas variantes en diversos genes. Por ejemplo, dos variantes comunes del gen de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (*HMGCR*) se asociaron con menor eficacia en el contexto del tratamiento con pravastatina. En el subestudio genético del TNT, las variantes del *APOE*, *PCSK9* y *HMGCR* también se vincularon con la respuesta a las estatinas, en tanto que un estudio de genoma completo en los participantes del JUPITER reveló que las variantes del *ABCG2*, *LPA*, *APOE* y *PCSK9* están involucradas en la respuesta a la rosuvastatina. Los factores genéticos, en todo caso, no parecen ejercer una influencia decisiva, de modo tal que, por el momento, los motivos responsables de la variabilidad importante en la respuesta, de un individuo a otro, siguen sin conocerse.

El aumento del riesgo de ACV hemorrágico, en los pacientes con niveles muy bajos de LDLc, parece ampliamente superado por los beneficios cardiovasculares.

## Conclusión

En el presente estudio se confirmó la importante variabilidad en la reducción de las lipoproteínas aterogénicas asociada con la terapia con estatinas. Además, a pesar del uso de dosis altas de estatinas, más del 40% de los enfermos no alcanzó los valores recomendados de LDLc.

Los pacientes que lograron niveles de LDLc < 50 mg/dl tuvieron menos riesgo de ECVG, en comparación con los sujetos que lograron concentraciones de LDLc de 75 a < 100 mg/dl. Los beneficios observados en la presente ocasión, sin embargo, deberán confirmarse en estudios clínicos futuros, controlados y aleatorizados, concluyen los investigadores.



## 6 - Disminución Temprana del Contenido de Lípidos en las Placas de las Carótidas en la Resonancia Magnética durante el Tratamiento con Rosuvastatina

Du R, Cai J, Ye P y colaboradores

Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing, China

[Early Decrease in Carotid Plaque Lipid Content as Assessed by Magnetic Resonance Imaging During Treatment of Rosuvastatin]

BMC Cardiovascular Disorders 14(1), Jul 2014

*El tratamiento con rosuvastatina se asocia con una reducción importante, rápida y sostenida del contenido de lípidos de las placas de ateroma en las arterias carótidas, en la resonancia magnética de alta resolución.*

Los eventos cardiovasculares atribuibles a la enfermedad aterosclerótica obedecen, por lo general, a la trombosis aguda, motivada por la ruptura o la erosión de las placas de ateroma. A su vez, estas complicaciones dependen de las características morfológicas de las placas, de la composición local y de la inflamación. Los beneficios cardiovasculares, relacionados con la terapia con estatinas, son esencialmente atribuibles al aumento de la estabilidad de las placas, determinada a su vez por el tamaño del centro lipídico, el espesor de la cubierta fibrosa y el nivel de inflamación.

La introducción de la resonancia magnética nuclear (RMN) de alta resolución ha permitido conocer con precisión las características de las placas de ateroma y distinguir sus diferentes componentes. Al menos 2 trabajos confirmaron la exactitud y la reproducibilidad de la RMN de las carótidas.

El tratamiento con estatinas se asocia con reducciones de los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), con regresión de las placas de ateroma y con disminución del contenido de lípidos. Sin embargo, todavía se desconoce el momento en el cual se producen estos cambios favorables en las placas ateroscleróticas, en el contexto del tratamiento intensivo con estatinas.

El objetivo del presente estudio prospectivo *Rosuvastatin Evaluation of Atherosclerotic Chinese Patients* (REACH) fue determinar si el tratamiento con rosuvastatina se asocia con depleción rápida del contenido de lípidos en las placas de ateroma, en la RMN.

### Pacientes y métodos

El REACH se llevó a cabo entre 2009 y 2012 en el *People Liberation Army (PLA) General Hospital* de Beijing, China. Se incluyeron enfermos de 18 a 75 años con estenosis de la carótida de 16% a 69% en el ultrasonido, con espesor máximo de la pared de 3 mm o más y con cubierta fibrosa intacta. Los pacientes debían tener niveles de LDLc  $\geq 100$  mg/dl, pero  $\leq 250$  mg/dl, y concentración de triglicéridos  $\leq 353$  mg/dl. Los enfermos no debían haber recibido estatinas u otros tratamientos hipoglucemiantes. Se excluyeron los individuos con hipertensión arterial no

controlada, enfermedad cardíaca grave, enfermedad arterial periférica, compromiso renal o hepático, hiperglucemia no controlada o antecedentes familiares de hipercolesterolemia.

Cuarenta y seis pacientes reunieron los criterios mencionados en la RMN; 43 de ellos fueron aptos para el estudio y 32 sujetos completaron el protocolo.

Los participantes fueron tratados con 10 mg diarios de rosuvastatina; la dosis pudo ajustarse al mes, según las pautas chinas para la prevención y el tratamiento de las dislipidemias en los adultos. De esta forma, en los enfermos con LDLc  $\geq 80$  mg/dl y en los pacientes con niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc)  $< 40$  mg/dl, la dosis se rosuvastatina se duplicó. La dosis se redujo a 5 mg diarios cuando los niveles de LDLc disminuyeron a menos de 50 mg/dl. La dosis administrada en la cuarta semana se mantuvo durante los 24 meses del estudio. Los enfermos fueron controlados cada 1 a 3 meses durante los 2 años de la investigación. Al inicio y a los 3, 12 y 24 meses se efectuó RMN de carótidas, con protocolos estandarizados. Se determinó el área de la pared, el porcentaje de volumen de la pared (PVP) y el centro necrótico rico en lípidos (CNRL); este último se estimó en forma automática a partir de criterios validados histológicamente, en estudios previos de RMN, con secuencias *time-of-flight* (TOF) y *proton-density-weighted* (PDW) y con la adquisición de imágenes ponderadas en T1 y T2.

El criterio principal de valoración fue el contenido de lípidos de las placas, valorado como el volumen del CNRL y el %CNRL (proporción de CNRL en relación con el volumen de la pared); el parámetro secundario de análisis fue el PVP, en mm<sup>3</sup>. Los autores aclaran que el CNRL por lo general aparece como zonas de igual intensidad o hiperintensas en las secuencias TOF y antes de la administración de gadolinio, en las imágenes en T1, en tanto que la intensidad de la señal es variable en la secuencia PDW y en las imágenes ponderadas en T2. Estas zonas presentan poco aumento de la intensidad de la señal, en comparación con el tejido adyacente, en las imágenes ponderadas en T1.

Los cambios temporales en las características de las placas de ateroma en la RMN se compararon con pruebas de Wilcoxon o de la *t*.

### Resultados

La edad promedio de los 32 individuos que completaron el protocolo fue de 61 años; la media del índice de masa corporal fue de 24.5 kg/m<sup>2</sup>. El 78% de los enfermos fue de sexo masculino, el 78% presentaba hipertensión arterial, el 31% tenía diabetes, el 9% presentaba enfermedad coronaria y el 31%, antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

La dosis promedio de rosuvastatina a partir de la cuarta semana del estudio fue de 11 mg diarios. Al tercer mes, los niveles de LDLc disminuyeron significativamente en un 47% ( $p < 0.001$ ), en tanto que la concentración de HDLc aumentó en un 4% ( $p = 0.084$ ). El nivel de triglicéridos descendió un 27% ( $p < 0.001$ ).

A los 3 meses, el volumen del CNRL se redujo sustancialmente en  $7.9 \text{ mm}^3$ , es decir, un  $7.3\%$  ( $111.5 \pm 104.2 \text{ mm}^3$  al inicio, respecto de  $103.6 \pm 95.8 \text{ mm}^3$  a los 3 meses;  $p = 0.044$ ). El %CNRL disminuyó de  $18.9 \pm 11.9\%$  a  $17.9 \pm 11.5\%$  ( $p = 0.02$ ).

Luego de la reducción inicial que se comprobó al tercer mes, el volumen del CNRL continuó descendiendo en forma moderada, hasta los 12 y 24 meses. Sin embargo, los valores registrados al año no difirieron significativamente de los encontrados a los 3 meses; tampoco se observaron diferencias importantes entre los valores a los 2 años y aquellos obtenidos al año. La reducción del %CNRL siguió el mismo patrón.

El 68.8% y 62.5% de los 32 enfermos evaluados presentaron disminuciones del volumen del CNRL y del %CNRL, respectivamente; no obstante, en ningún participante se comprobó la depleción completa del contenido lipídico de la placa, en el transcurso de los 24 meses de tratamiento. En el 31.2% de los pacientes no se observaron cambios importantes o se produjeron incrementos en el volumen del CNRL. La magnitud de la disminución del volumen del CNRL a los 24 meses se vinculó sustancialmente con el volumen basal ( $r = -0.53$ ;  $p = 0.002$ ).

Durante los 2 años de terapia con rosuvastatina, el PVP y el volumen total de la pared disminuyeron levemente, en tanto que el volumen de la luz de los vasos aumentó (ninguno de estos cambios fue significativo). Sin embargo, la disminución del volumen total de la pared se correlacionó significativamente con la reducción del volumen del CNRL a los 3 meses ( $r = 0.42$ ;  $p = 0.039$ ), a los 12 meses ( $r = 0.44$ ;  $p = 0.027$ ) y a los 24 meses ( $r = 0.45$ ;  $p = 0.024$ ). La disminución del PVP a los 24 meses se asoció sustancialmente con la reducción del volumen del CNRL ( $r = 0.40$ ;  $p = 0.005$ ).

## Discusión

La composición celular y lipídica, la inflamación y el contenido de macrófagos son factores involucrados en la ruptura de las placas de ateroma; por lo tanto, todos ellos representan objetivos terapéuticos importantes. En un trabajo en pacientes sometidos a endarterectomía, el tratamiento con pravastatina durante 3 meses se asoció con indicios histológicos de reducción del contenido de lípidos de las placas de ateroma. En el presente estudio, la cantidad de lípidos (valorada como CNRL y como %CNRL) determinada con RMN se redujo considerablemente después de 3 meses de tratamiento con rosuvastatina en dosis moderadas, asociado con reducciones del 47% del LDLc. Por lo tanto, los hallazgos del presente trabajo confirmaron *in vivo* los beneficios observados en los trabajos experimentales. En un estudio anterior, el tratamiento intensivo con 80 mg diarios de atorvastatina se asoció con la disminución rápida de la inflamación vascular en la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa. En conjunto, los resultados sugieren que las estatinas inducen rápidamente la estabilización de las placas de ateroma. A diferencia del *Carotid Plaque Composition* (CPC), en

el presente trabajo ningún enfermo presentó depleción absoluta de los lípidos en las lesiones ateromatosas; las diferencias parecen obedecer a las características de los enfermos evaluados en cada una de las investigaciones (personas de origen chino o caucásico) y a las diferencias en el área de CNRL entre los sujetos de ambas poblaciones con enfermedad sintomática de las carótidas.

La posibilidad de conocer la evolución de las placas de ateroma en forma no invasiva y sin exposición a radiación representa, sin duda, una ventaja muy interesante de la RMN, una técnica que aporta resultados muy reproducibles. En un estudio anterior con angiografía por resonancia magnética se comprobaron CNRL en el 67.4% de las lesiones no oclusivas. En el presente trabajo, las placas con mayor CNRL fueron las que se modificaron más favorablemente, en respuesta al tratamiento con dosis moderadas de rosuvastatina.

Cabe mencionar que si bien se observaron disminuciones similares del LDLc en todos los enfermos, en el 31.2% de los pacientes no se registraron cambios o se encontraron aumentos en el CNRL; la relevancia clínica de estos hallazgos deberá analizarse en estudios futuros.

## Conclusión

Los hallazgos del presente estudio indican que el tratamiento con dosis intermedias de rosuvastatina se asocia con depleción rápida del contenido de lípidos de las placas de ateroma en los enfermos con aterosclerosis asintomática de las carótidas. La estabilidad de las placas parece lograrse rápidamente, a los 3 meses de comenzado el tratamiento con rosuvastatina.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143134](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143134)

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

## 7 - La Mortalidad Está Incrementada en Pacientes con Enfermedad Coronaria e Hipertensión Arterial Resistente al Tratamiento

Bangalore S, Fayyad R, Messerli F y colaboradores

*American Journal of Medicine* 127(1):71-81, Ene 2014

Durante la última década, se progresó en el conocimiento, el mayor reconocimiento y tratamiento y el control de la hipertensión arterial (HTA). A pesar de este progreso, uno de cada dos pacientes todavía tiene tensión arterial no controlada. Hay varias razones para que la HTA no esté controlada, como lo son la inercia de los médicos a aumentar las dosis o cambiar los medicamentos, la falta de cumplimiento de las indicaciones por parte de los pacientes y el diagnóstico de un mayor número de causas secundarias de HTA. A pesar de ello, la HTA resistente al tratamiento es una entidad reconocida por la *American Heart Association*, que la define como la hipertensión que mantiene valores superiores a los objetivos a pesar del uso de tres antihipertensivos de diferentes clases o que requiere cuatro fármacos antihipertensivos para ser controlada. En estudios epidemiológicos se ha utilizado el término HTA aparentemente resistente al tratamiento en lugar de HTA resistente al tratamiento, debido a que hay muchos individuos con pseudoresistencia al tratamiento. La prevalencia de HTA resistente es muy amplia y va del 3% al 30%; asimismo, los datos sobre el pronóstico de estos pacientes son escasos. La prevalencia, los predictores y los resultados de la HTA resistente al tratamiento son desconocidos, sobre todo en pacientes con enfermedad coronaria.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la prevalencia, los predictores y los resultados de la HTA resistente al tratamiento en pacientes con enfermedad coronaria.

El estudio se basó en el análisis de 10 101 pacientes del estudio *Treating to New Targets* (TNT), con diseño a doble ciego, de grupos paralelos, en sujetos de entre 35 y 75 años con enfermedad coronaria clínicamente manifiesta definida por la presencia de uno o más de los siguientes eventos: infarto de miocardio previo, angina de pecho previa o actual, con evidencia objetiva de enfermedad aterosclerótica de la arteria coronaria, o antecedentes de revascularización coronaria o niveles de lipoproteínas de baja densidad < 130 mg/dl.

Los pacientes habían sido aleatorizados a uno de dos grupos: un grupo medicado con 80 mg de atorvastatina y otro tratado con 10 mg de dicho fármaco.

Para los fines del TNT, se definió a la HTA aparentemente resistente al tratamiento como la persistencia de valores de tensión arterial sistólica iguales o superiores a 140 mm Hg a pesar del uso concurrente de 3 agentes antihipertensivos de diferentes clases, o cifras de tensión arterial por debajo de 140 mm Hg pero con la administración de 4 o más fármacos. El uso de un diurético no fue un requisito debido a que la cohorte estaba conformada por pacientes con enfermedad coronaria, en quienes se prefieren otros tratamientos como betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los receptores de angiotensina y bloqueantes de los canales de calcio.

En estos pacientes se realizó el seguimiento a las 12 semanas y a los 6, 9 y 12 meses durante el primer año y luego cada 6 meses. En cada visita se evaluaron los signos vitales (incluida la tensión arterial), los criterios de valoración clínicos y la aparición de eventos adversos, y se registró la medicación concurrente que utilizaban. Se dividió a los pacientes en 2 grupos: uno con sujetos con HTA aparentemente resistente al tratamiento y otro con individuos sin esta complicación. Ambos grupos se compararon mediante la prueba de la *t* para las variables continuas y la prueba de *chi* al cuadrado para las variables categóricas. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SAS versión 9.0. En el modelo de análisis se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, raza, índice de masa corporal, tabaquismo, diabetes, enfermedad renal crónica, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, eventos cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica, infarto de miocardio, cirugía de revascularización coronaria, intervención percutánea coronaria previa, determinaciones de lípidos, uso de estatinas, de antiagregantes plaquetarios o de medicación antidiabética.

Se efectuaron análisis de regresión de Cox y se aplicó un modelo de regresión de riesgos proporcionales. En todos los casos el valor de *p* considerado fue de 0.05.

De los 10 001 pacientes incluidos, 1 112 (11.1%) tenían HTA aparentemente resistente al tratamiento; de éstos, 724 individuos (65%) no alcanzaron las metas de tensión arterial sistólica a pesar de estar medicados con tres agentes antihipertensivos y 388 (35%) requirieron cuatro o más fármacos para lograr el objetivo de tensión arterial menor de 140 mm Hg.

Los pacientes con HTA aparentemente resistente al tratamiento fueron de mayor edad, con una mayor proporción de sujetos de más de 65 años y una mayor proporción de mujeres y de individuos afroamericanos. Además, los pacientes con HTA aparentemente resistente al tratamiento tuvieron mayor índice de masa corporal, valores de tensión sistólica y diastólica más elevados y en mayor medida presentaban diabetes, infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular previo, angina de pecho, cirugía de bypass coronario, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia y enfermedad



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

vascular periférica. Los niveles plasmáticos de lípidos en la determinación basal fueron similares entre los dos grupos, excepto un aumento de los niveles de triglicéridos en las personas con HTA aparentemente resistente al tratamiento. Como era de esperar, hubo diferencias considerables en relación con los fármacos de base entre los dos grupos.

La tensión arterial basal fue significativamente mayor en los pacientes con HTA aparentemente resistente al tratamiento, en comparación con los sujetos sin este diagnóstico (140.8 frente a 129.4 mm Hg) y fue superior en quienes requerían más de 3 medicamentos para mantener una tensión arterial sistólica inferior a 140 mm Hg (media 151.4 mm Hg).

En el inicio del estudio, los agentes antihipertensivos más comúnmente utilizados en el grupo de pacientes con HTA aparentemente resistente eran betabloqueantes (82.64%), bloqueantes de los canales de calcio (64.03%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (53.51%) y diuréticos (27.25%). Al final del estudio, los fármacos antihipertensivos más empleados en el tratamiento de la HTA aparentemente resistente fueron betabloqueantes (87.95%), bloqueantes de los canales de calcio (73.38%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (67.72%) y bloqueantes de los receptores de angiotensinas (21.40%). Además, el 62% de los pacientes con HTA aparentemente resistente al tratamiento estaban tomando al menos cuatro fármacos antihipertensivos, el 36% estaba medicado con al menos 5 de estas sustancias y el 18% ingería al menos 6 agentes antihipertensivos.

En el análisis multivariado se identificaron como predictores de la HTA aparentemente resistente al tratamiento a factores tales como: mayor edad, sexo femenino, etnia afroamericana, mayor índice de masa corporal, presencia de diabetes, enfermedad renal crónica, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca conocida, intervención percutánea coronaria previa, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y angina de pecho. En un modelo multivariado luego de una mediana de 4.9 años de seguimiento, los pacientes con HTA aparentemente resistente al tratamiento tuvieron un incremento del 64% en la mortalidad debida a enfermedad coronaria (*hazard ratio* 1.69, intervalo de confianza del 95% 1.22 a 2.34;  $p = 0.002$ ) y un aumento del 73% en la aparición de infarto de miocardio no fatal.

Los autores concluyen que los pacientes con HTA aparentemente resistente al tratamiento tuvieron un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, incluido un incremento en la mortalidad por todas las causas y coronaria, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la angina de pecho y la necesidad de revascularización coronaria, con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Esto indicaría que la HTA aparentemente resistente al tratamiento en pacientes con enfermedad coronaria conocida se asocia con un mal pronóstico.

## 8 - Efectos de la Terapia Hormonal Posmenopáusicas sobre las Variables Arteriales en los Estudios por Imágenes y los Factores de Riesgo Cardiovascular

Harman S, Black D, Hodis H y colaboradores

*Annals of Internal Medicine* 161(4):249-260, Ago 2014

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad en las mujeres y su prevalencia aumenta después de la menopausia. Los estudios de observación demostraron que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) prolongada ejerce efectos favorables sobre varios factores de riesgo cardiovascular; asimismo, en numerosos trabajos, la TRH redujo la incidencia de ECV. Sin embargo, en el estudio *Women's Health Initiative* (WHI), la TRH no se asoció con efectos cardioprotectores.

La información en conjunto sugiere que los beneficios asociados con la TRH se observarían en las enfermas que comienzan el tratamiento en forma temprana luego de la menopausia y a menor edad. El objetivo del *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) fue determinar los efectos cardiovasculares de la TRH oral o transdérmica, comenzada en el transcurso de los primeros 36 meses de la posmenopausia; específicamente, se evaluaron los índices de progresión de la enfermedad aterosclerótica en las mujeres sometidas a TRH y las asignadas a placebo, mediante la determinación del espesor de la capa íntima y media de las carótidas (EIMC) y el puntaje de calcificaciones de las arterias coronarias (CAC), indicadores independientes de la enfermedad aterosclerótica.

El KEEPS fue un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en el cual se compararon los efectos de la terapia oral o transdérmica con estrógenos, en ambos casos en combinación con progestágenos, respecto del placebo sobre el EIMC (el criterio principal de valoración) y el puntaje de CAC (un criterio secundario de análisis). Las participantes fueron reclutadas en nueve centros académicos, entre 2005 y 2008. Se analizaron mujeres de 42 a 58 años, con amenorrea de 6 a 36 meses de duración antes del estudio y con niveles de hormona foliculo estimulante de 35 UI/l o más altos, estradiol ( $E_2$ )  $< 147$  pmol/l o ambos. Se excluyeron aquellas con antecedentes de eventos cardiovasculares. Fue requisito que las participantes tuvieran resultados normales en la mamografía y en el estudio cervical, realizados en el transcurso del año previo al reclutamiento. Se excluyeron las mujeres con 50 unidades Agatston o más en el puntaje de CAC. Cada tres meses aproximadamente se realizaron controles para conocer los índices de adhesión y los efectos adversos.

Las participantes fueron aleatoriamente asignadas al tratamiento con estrógenos equinos conjugados (EEC) por vía oral (0.45 mg/día), 17-beta estradiol por vía transdérmica ( $t-E_2$ , parches semanales con liberación de 50  $\mu$ g/día) o a placebo. Los autores destacan que se usaron dosis inferiores de estrógenos, en comparación con las utilizadas en el WHI y en otros ensayos anteriores, con el propósito de reducir el riesgo

de efectos adversos; sin embargo, en estudios previos, estas dosis fueron suficientes para evitar la pérdida de masa ósea y para mejorar los síntomas climatéricos. Las mujeres asignadas a terapia con estrógenos también recibieron progesterona oral en dosis de 200 mg/día, entre los días 1 y 12 de cada ciclo. Las participantes asignadas a EEC recibieron parches con placebo, en tanto que las tratadas con t-E<sub>2</sub> recibieron comprimidos con placebo.

Se tuvieron en cuenta la etnia, los ingresos económicos, el nivel educativo, el hábito de fumar, la utilización de agentes antihipertensivos, hipolipemiantes y bisfosfonatos, la cantidad e intensidad de la actividad física, el consumo de cafeína y alcohol, los antecedentes obstétricos, el peso, la talla, la presión arterial y la circunferencia de la cintura.

Las participantes refirieron los síntomas climatéricos (dispareunia, sofocos, sudoración nocturna, trastornos del estado de ánimo e irritabilidad) en escalas de Likert (ausencia de síntomas y síntomas leves, moderados o graves). Sin embargo, para el presente estudio sólo se tuvieron en cuenta los síntomas vasomotores.

El EIMC en el ultrasonido se determinó como el promedio de 70 a 100 mediciones estandarizadas; las lecturas fueron realizadas por profesionales que desconocían el tratamiento asignados a las mujeres. El puntaje de CAC se determinó mediante tomografía computarizada de alta resolución. Al inicio y a los 12, 36 y 48 meses se tomaron muestras de sangre para la determinación de la glucemia en ayunas, los niveles de lípidos, interleuquina 6 (IL-6), proteína C-reactiva, globulinas de unión a las hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), insulina, estrona (E<sub>1</sub>) y E<sub>2</sub>.

Los análisis estadísticos se realizaron en el *Kronos Coordinating Center*; las comparaciones de las características basales en los tres grupos se realizaron con pruebas de Fisher o de *chi* al cuadrado. El EIMC se analizó con modelos lineales de efectos mixtos para mediciones repetidas, de modo tal que se pudo conocer su evolución en el tiempo. El criterio principal de valoración fue el cambio anual del EIMC, en cada uno de los grupos; paralelamente se analizaron las modificaciones en los factores de riesgo cardiovascular.

Para el puntaje de CAC se consideraron los aumentos por encima de cero unidades Agatston al inicio o, en caso de puntaje basal > 0, los incrementos de 5 unidades o más. Se compararon los dos grupos de terapia, respecto del grupo placebo. Para el análisis de los sofocos se aplicó la misma metodología.

El 31.6% de las 727 mujeres que reunieron los criterios de inclusión para el estudio fueron asignadas a EEC; el 30.5% a recibir t-E<sub>2</sub> y el 37.8% a placebo. Se dispuso de valoraciones del EIMC a los cuatro años para 580 participantes, 464 de las cuales permanecían con el tratamiento asignado. Los índices de adhesión fueron del 94% al 95%, sin diferencias entre los grupos.

La duración promedio del tratamiento fue de 37.4 meses en las mujeres asignadas a EEC, de 34.6 meses en las tratadas con t-E<sub>2</sub> y de 37.6 meses en el grupo placebo. Los porcentajes de mujeres que completaron el estudio fueron semejantes en los tres grupos.

Un total de 16, 9 y 12 mujeres asignadas a EEC, t-E<sub>2</sub> y placebo, respectivamente, abandonaron el protocolo prematuramente debido a la aparición de efectos adversos. Alrededor de la mitad de los efectos adversos en los grupos de t-E<sub>2</sub> y placebo, y aproximadamente las dos terceras partes de los efectos adversos referidos por las mujeres tratadas con EEC se consideraron posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento. Se registraron seis casos de cáncer de mama (tres en el grupo de EEC, dos en el grupo de t-E<sub>2</sub>, y uno en el grupo placebo), un ataque isquémico transitorio en el grupo de EEC y dos casos de enfermedad tromboembólica (uno en el grupo de t-E<sub>2</sub>, y el otro, en el grupo placebo).

La tensión mamaria, el sangrado vaginal, las migrañas y cefaleas y la dermatitis fueron los efectos adversos más comunes; su distribución fue semejante en los tres grupos.

Las edad promedio de las participantes, al momento del reclutamiento, fue de 52.7 años y llevaban alrededor de 1.4 años desde la menopausia (0.5 a 3 años). El 90% de las mujeres refirió no haber fumado nunca o haber interrumpido el hábito al menos 12 meses antes del estudio. El 79% de las participantes no tenía antecedentes de haber recibido TRH. Las características basales fueron semejantes en los tres grupos, con excepción de los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), más bajos en el grupo placebo.

Al inicio se excluyeron las mujeres tratadas con estatinas, fibratos o niacina en dosis altas; sin embargo, durante la investigación, algunas iniciaron el tratamiento hipolipemiante o antihipertensivo (7.3% y 16%, respectivamente).

Para 649 participantes (89.3%) se dispuso de al menos una determinación de EIMC durante el seguimiento de cuatro años. En ese período, el EIMC aumentó por igual en las participantes de los tres grupos, a un índice promedio de 0.0076 mm por año. Las diferencias en los índices de cambio entre el grupo de EEC y el grupo placebo y entre los grupos t-E<sub>2</sub> y placebo fueron de 0.0008 mm por año (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.0012 a 0.0029 mm por año; p = 0.43 y de 0.0005 mm por año [IC 95%]: -0.0016 a 0.0026 mm por año; p = 0.64, respectivamente).

Se dispuso de puntuaciones de CAC basales y a los 48 meses para el 78.4% de las participantes (n = 570). El puntaje de CAC aumentó en el 17.4% de las mujeres del grupo de EEC, en el 18.9% de las del grupo de t-E<sub>2</sub> y en 21% en el grupo placebo, sin diferencias significativas entre los grupos (diferencia de riesgo para el grupo de EEC respecto del grupo placebo y del grupo de t-E<sub>2</sub> respecto del grupo placebo de -3.6 puntos [IC 95%: -11.4% a 4.1] y -2.1 puntos [-10.0 a 5.7], respectivamente).

Los niveles de E<sub>2</sub> y E<sub>1</sub> no se modificaron en las mujeres del grupo placebo, entre el inicio y las valoraciones realizadas a los 12 meses o más tardamente. Respecto del grupo placebo, en las participantes asignadas a t-E<sub>2</sub> se comprobó un incremento promedio en los niveles

de  $E_2$  y  $E_1$  de 138.8 pmol/l y 52 pmol/l, respectivamente. En cambio, en comparación con el grupo placebo, en las enfermas asignadas a EEC, la modificación promedio en la concentración de  $E_2$  fue menor (30.1 pmol/l), pero los niveles de  $E_1$  aumentaron en 167.9 pmol/l.

Los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) disminuyeron en el grupo de EEC, en tanto que las concentraciones del HDLc, de la proteína C-reactiva y de las SHBG aumentaron. Los niveles del colesterol total, del colesterol no HDL y de la insulina y los valores del modelo de la homeostasis de resistencia a la insulina disminuyeron en el grupo t- $E_2$ . Los cambios en la presión arterial y la concentración de la IL-6 no difirieron entre los grupos de tratamientos activos y el grupo control.

Al inicio del estudio, el 85.7% de las participantes refirieron sofocos; éstos fueron moderados o intensos en el 43.7% de los casos. A los 6 meses, el 28.3% de las mujeres del grupo placebo refirió sofocos de intensidad moderada o grave, un porcentaje significativamente más alto que los señalados por las asignadas al tratamiento con EEC (4.2%) o con t- $E_2$  (7.4%;  $p < 0.001$  en ambos casos). Los síntomas vasomotores persistieron hasta la visita del mes 48 en las mujeres asignadas a placebo; sin embargo, las diferencias entre los grupos de tratamientos activos y el grupo placebo se atenuaron progresivamente; más aun, las diferencias entre el grupo placebo y el grupo de t- $E_2$  dejaron de ser significativas a los 48 meses.

El 49.1%, el 47.3% y el 47.6% de las participantes asignadas a EEC, t- $E_2$  o placebo refirieron al menos un efecto adverso; las manifestaciones secundarias más comunes fueron los cambios en la piel y en el cabello (incluso exantemas) en el 15% de los casos, los trastornos musculoesqueléticos (incluso fracturas) en el 13.8% de las mujeres, los síntomas del sistema nervioso central (incluso cefaleas) en el 10.9% y las manifestaciones genitourinarias y del sistema reproductivo (9.9%). La frecuencia de sangrado vaginal fue más alta en los grupos de tratamientos activos en total, respecto del grupo placebo ( $p < 0.001$ ).

Si bien la incidencia de efectos adversos graves fue más alta en las tratadas con estrógenos, respecto de las mujeres asignadas a placebo (9.7% y 6.5%, respectivamente), las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.135$ ). Sólo se registraron 19 eventos cardiovasculares o tumorales potencialmente vinculados con la TRH, de modo tal que no fue posible establecer conclusiones firmes en este sentido.

En el presente estudio a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado en mujeres con posmenopausia reciente y riesgo cardiovascular bajo, la administración de TRH durante cuatro años modificó favorablemente ciertos factores de riesgo cardiovascular (niveles de lípidos con los EEC y resistencia a la insulina con t- $E_2$ ). Sin embargo, los efectos de la TRH sobre los índices de progresión de aterosclerosis fueron neutrales. Aunque ninguno de los esquemas de terapia hormonal modificó la presión arterial, ambos fueron eficaces para el alivio de los síntomas vasomotores.

En diversos estudios previos, los estrógenos se asociaron con efectos beneficiosos sobre el EIMC y el puntaje de CAC. En el *Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis* (EPAT), el tratamiento con estrógenos se vinculó con regresión del EIMC, en tanto que en el grupo placebo se registró progresión, con una diferencia entre ambos grupos de 0.0147 mm por año entre las mujeres no tratadas con agentes hipolipemiantes y de 0.0053 mm por año en la totalidad de la cohorte.

Las diferencias encontradas en ese estudio y en el presente trabajo podrían obedecer a la inclusión, en esta ocasión, de mujeres con un riesgo cardiovascular bajo (ya que se excluyeron aquellas con antecedentes de eventos cardiovasculares y las que tuvieron un puntaje de CAC de 50 unidades Agatston o más). Cabe destacar que en otras investigaciones, por lo general, también se incluyeron mujeres con riesgo cardiovascular más alto, en contraposición con la estrategia de reclutamiento del KEEPS.

En la fase de seguimiento del WHI, la progresión del puntaje de CAC se redujo considerablemente en las participantes tratadas con estrógenos. En el presente estudio, el puntaje aumentó en sólo un 3% y 1.5% menos de mujeres tratadas con EEC y t- $E_2$ , respectivamente, en comparación con el grupo placebo. En los análisis en los cuales sólo se incluyeron las participantes con puntaje de CAC de una o más unidades, el índice aumentó en el 19% de las tratadas con EEC, en el 22% de aquellas asignadas a t- $E_2$  y en el 26% del grupo placebo. Posiblemente, añaden los autores, la duración del KEEPS no fue suficiente para comprobar cambios significativos en este marcador, en respuesta al tratamiento con estrógenos.

Aunque se utilizaron dosis bajas de estrógenos, los dos esquemas de TRH se asociaron con mejoras considerables de los síntomas vasomotores.

En el presente estudio no se analizaron los efectos de los estrógenos sobre otros factores de riesgo, por ejemplo la oxidación, la inflamación y la trombosis. Asimismo, los hallazgos podrían no ser aplicables a poblaciones con otras características.

Según las recomendaciones de la *North American Menopause Society*, la TRH es una alternativa terapéutica válida para el alivio de los síntomas vasomotores, en las mujeres con riesgo cardiovascular bajo. En poblaciones con estas características, según lo confirma el KEEPS, la TRH no parece asociarse con efectos cardiovasculares favorables ni deletéreos.

En resumen, en las mujeres con riesgo cardiovascular bajo y posmenopausia reciente, la TRH durante cuatro años con dosis bajas de estrógenos por vía oral o transdérmica, en combinación con progestágenos cíclicos, alivia los síntomas climatéricos y no afecta desfavorablemente la presión arterial. Aunque algunos marcadores de riesgo cardiovascular mejoraron con la TRH, el tratamiento no modificó la progresión de la aterosclerosis.



## 9 - Comienzo del Tratamiento con Warfarina y Riesgo de Accidente Cerebrovascular Isquémico

Azoulay L, Dell'Aniello S, Suissa S y colaboradores

European Heart Journal, Dic 2013

No existen dudas de que la warfarina es útil para la prevención del tromboembolismo en los pacientes con fibrilación auricular (FA); sin embargo, la anticoagulación con warfarina sólo se indica en un porcentaje variable de enfermos, esencialmente como consecuencia de las múltiples desventajas de la terapia. Diversos trabajos confirmaron que los nuevos anticoagulantes orales son, al menos, igual de eficaces que la warfarina, en la prevención del tromboembolismo, en los enfermos con FA.

En el estudio controlado ROCKET-AF, que investigó el rivaroxabán, un inhibidor del factor Xa, se observó un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos en los primeros 30 días que siguieron al cambio de rivaroxabán por warfarina; en estos enfermos, el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o embolismo sistémico aumentó en más de tres veces (*hazard ratio* [HR] de 3.71), en comparación con los enfermos que continuaron el tratamiento con warfarina. Estos hallazgos motivaron preocupación por el posible incremento del riesgo de tromboembolismo, cuando se interrumpe el tratamiento con rivaroxabán. Incluso así, en un análisis *post hoc* no se comprobó mayor riesgo de embolismo en los pacientes que interrumpieron en forma temporaria o definitivamente el tratamiento con rivaroxabán.

Un efecto similar se observó en el estudio ARISTOTLE, con apixabán: el riesgo de ACV isquémico fue mayor en los primeros 30 días que siguieron a la finalización del estudio, momento en el cual los enfermos tratados con apixabán pasaron a la terapia con warfarina.

La warfarina puede inducir un estado transitorio de hipercoagulabilidad, como consecuencia de la depleción diferencial de ciertos factores de la coagulación, dependientes de la vitamina K. El objetivo del presente estudio fue determinar el riesgo de ACV isquémico, en enfermos con FA que inician el tratamiento con warfarina.

Los datos para la presente investigación se obtuvieron del *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD), un registro de atención primaria del Reino Unido. La base de datos es la más amplia a nivel mundial, ya que incorpora más de 12 millones de sujetos en más de 650 centros, cuya distribución geográfica es representativa de la población general del Reino Unido. Los profesionales reciben entrenamiento especial para el ingreso de los datos demográficos y clínicos; la información farmacéutica se agrega en forma automática. El registro también aporta datos sobre el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y el consumo de alcohol. Los diagnósticos y procedimientos se ingresan con el sistema de clasificación READ, en tanto que las prescripciones se registran según el *UK Prescription Pricing Authority Dictionary*.

Se identificaron los enfermos de 18 años como mínimo con diagnóstico primario de FA, entre 1993 y 2008. No se incluyeron los pacientes con FA paroxística o no permanente, de modo tal que sólo se estudiaron enfermos con FA crónica. También se excluyeron los enfermos que llevaban registrados menos de un año y los pacientes con antecedentes de cirugía de la válvula mitral o aórtica o con hipertiroidismo.

Se realizó un análisis de casos y controles anidados, el más apto para las cohortes con tiempos variables de exposición y con seguimientos prolongados. Los casos fueron los enfermos que presentaron un ACV isquémico durante el período de observación; la fecha del evento se consideró la fecha índice. Para cada caso se seleccionaron hasta 10 controles comparables, en términos de la edad, el sexo, el momento de diagnóstico de la FA y el intervalo de seguimiento desde el diagnóstico de la FA.

La exposición a la warfarina se valoró por medio de un algoritmo que permite estimar, en forma simultánea, la exposición y el rango terapéutico. De esta manera, los enfermos expuestos a la warfarina fueron aquellos que tuvieron prescripciones para este fármaco, así como los sujetos con determinaciones ambulatorias del rango internacional normalizado (RIN). Los casos y controles se clasificaron en ocho grupos mutuamente excluyentes: monoterapia actual con warfarina, iniciada 30 días o menos antes de la fecha índice; monoterapia actual con warfarina, comenzada entre los días 31 y 90; monoterapia actual con warfarina, de inicio más de 90 días antes de la fecha índice. En todos estos grupos, la warfarina debía ser el único anticoagulante usado en el año anterior a la fecha índice. Los otros grupos estuvieron integrados por pacientes que utilizaron otras terapias antitrombóticas o terapias combinadas, por ejemplo, warfarina más aspirina o clopidogrel en el año previo, warfarina más clopidogrel o aspirina en los 90 días anteriores a la fecha índice y warfarina más antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos.

Mediante modelos de regresión logística condicional se estimaron los *rate ratios* (RR) de incidencia de ACV isquémico según la exposición a warfarina: 30 días o menos, 31 a 90 días y más de 90 días, en comparación con la ausencia de todo tipo de terapia antitrombótica, al menos, desde un año antes de la fecha índice.

En un análisis secundario se determinó el momento de aparición del ACV isquémico, luego de comenzado el tratamiento con warfarina (en los primeros 30 días de uso), mientras que en un segundo análisis secundario se analizaron los efectos asociados con el antecedente de ACV isquémico antes del diagnóstico de FA. Otros factores de confusión incorporados en los modelos fueron el consumo excesivo de alcohol, la cirrosis alcohólica, la hepatitis alcohólica, la insuficiencia hepática, la obesidad, el puntaje CHADS<sub>2</sub>, los antecedentes de infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial periférica, enfermedades malignas, eventos hemorrágicos, episodios de tromboembolismo venoso y enfermedades valvulares y la utilización presente de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores

de angiotensina (ARA), antidepresivos, antipsicóticos, antiinflamatorios no esteroides (AINE) y estatinas.

Se efectuaron tres análisis de sensibilidad; en el primero se evaluaron factores residuales de confusión, en el segundo se analizó la posibilidad de causalidad inversa, en tanto que en el último se sustituyó la warfarina por dosis bajas de aspirina (75 a 16 mg), como control negativo de exposición.

La cohorte para el presente análisis abarcó 70 766 enfermos con FA de reciente diagnóstico. Los pacientes tenían 74.1 años en promedio y el 51.8% era de sexo masculino. El seguimiento se prolongó durante 3.9 años, en promedio. Al inicio del estudio, el 21.6% de los enfermos tenía un puntaje CHADS<sub>2</sub> de 0, el 33.9% tenía 1 punto, el 26% presentaba 2 puntos, el 10.5% alcanzaba los 3 puntos y en el 7.9% de los casos, el puntaje fue de 4 o más alto. Durante el seguimiento de 275 987 personas/años, 5 519 enfermos presentaron un ACV isquémico, con una incidencia global de 2% por año.

Los casos tuvieron puntajes CHADS<sub>2</sub> más altos y, con mayor frecuencia, presentaron antecedentes de enfermedad arterial periférica y utilizaron antidepresivos, antipsicóticos y AINE, respecto de los pacientes sin ACV. Por el contrario, los controles por lo general presentaron mayor IMC y estuvieron tratados, más frecuentemente, con IECA y ARA, respecto de los casos. Las diferencias se mantuvieron en los distintos grupos de exposición a la warfarina. La mediana del tiempo desde el diagnóstico de FA hasta el inicio del tratamiento con warfarina fue similar en los casos y controles (30 y 34 días, respectivamente).

Durante los primeros 30 días de terapia con warfarina se registró un incremento del riesgo de ACV isquémico del 71%, en comparación con la no utilización de terapia antitrombótica. El mayor aumento se registró en la primera semana de uso, con un pico máximo al tercer día de comenzada la terapia (RR ajustado = 2.33; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.50 a 3.61). El riesgo de ACV isquémico disminuyó sustancialmente luego de los primeros 30 días.

Los antecedentes de ACV isquémico afectaron la asociación entre la utilización de warfarina y el riesgo de ACV isquémico durante el seguimiento (valor de *p* para la interacción: < 0.001). Entre los enfermos con historia de ACV isquémico se comprobó un aumento del riesgo en los primeros 30 días de terapia con warfarina (RR ajustado = 2.45; IC 95%: 1.72 a 3.49); no se encontró ninguna vinculación entre el riesgo y el uso de warfarina entre los 30 y 90 días antes de la fecha índice, en tanto que el riesgo se redujo en los pacientes que comenzaron el tratamiento más de 90 días antes de la fecha índice (RR ajustado = 0.95; IC 95%: 0.49 a 1.86 y RR ajustado = 0.54; IC 95%: 0.43 a 0.68, respectivamente).

En los enfermos sin antecedentes de ACV isquémico se observó un incremento del riesgo en los primeros 30 días de terapia con warfarina (RR ajustado = 1.30; IC 95%: 1.04 a 1.63) y una disminución del riesgo en los otros dos grupos de exposición (RR ajustado en los enfermos con exposición entre los 30 y 90 días = 0.43;

IC 95%: 0.27 a 0.68 y RR ajustado en los pacientes con exposición más de 90 días antes de la fecha índice = 0.62; IC 95%: 0.56 a 0.69).

En los análisis de sensibilidad, el riesgo de ACV isquémico en los sujetos que iniciaron el tratamiento con warfarina en el transcurso de los 30 días previos a la fecha índice se comprobó más del triple de riesgo de ACV, en comparación con los pacientes que iniciaron la terapia más de 90 días antes de la fecha índice (RR ajustado = 3.11; IC 95%: 2.49 a 3.90).

Se produjeron ataques isquémicos transitorios (AIT) o ACV isquémicos en 438 casos y en 337 controles, en el transcurso de 30 días antes de la fecha índice. La exclusión de estos enfermos no afectó significativamente los RR observados en los análisis primarios (30 días o menos de exposición a warfarina, RR = 1.52; 31 a 90 días, RR = 0.55; > 90 días, RR = 0.55). En el último análisis de sensibilidad, en el cual se consideró la utilización de aspirina en dosis bajas, los hallazgos fueron esencialmente los mismos (RR = 1.22, 1.19 y 0.98, respectivamente).

Los resultados del presente estudio indican que los pacientes que inician el tratamiento con warfarina tienen alrededor del doble de riesgo de tener un ACV isquémico en los primeros 30 días y, particularmente, en la primera semana. Por el contrario, la warfarina redujo considerablemente el riesgo de ACV isquémico en los enfermos tratados durante más de 30 días.

Los efectos procoagulantes paradójicos de la warfarina podrían obedecer a la disminución de los niveles de la proteína C y de la proteína S, dos anticoagulantes endógenos. La proteína C tiene una vida media corta, de 8 horas, de modo tal que su rápida depleción podría ocasionar un estado transitorio de hipercoagulabilidad. La necrosis cutánea inducida por warfarina, un efecto adverso infrecuente, sería otra manifestación de dicho estado de hipercoagulabilidad.

En dos estudios previos controlados con placebo, el tratamiento con warfarina redujo el riesgo de ACV isquémico y de embolismo sistémico en alrededor del 60%; sin embargo, en ninguno de esos trabajos se analizó la asociación entre la terapia anticoagulante y la evolución, según la duración del tratamiento.

Dos amplios estudios anteriores con los nuevos anticoagulantes orales también sugirieron un mayor riesgo de ACV cuando los enfermos dejaron de recibir esos fármacos y comenzaron la terapia con warfarina.

Aunque en el registro utilizado en la presente ocasión no se dispone de información acerca del tipo de ACV, los autores destacan que más del 80% de estos eventos son isquémicos. La causalidad inversa, es decir el inicio del tratamiento con warfarina en las primeras etapas de un ACV o de un AIT, es otra situación que debe ser tenida en cuenta al momento de interpretar los resultados. Sin embargo, en los análisis de sensibilidad con la exclusión de los casos y controles con diagnóstico de ACV o AIT en los 30 días previos a la fecha índice se obtuvieron los mismos hallazgos. Si bien el riesgo de ACV podría ser más alto en los enfermos tratados, respecto de los pacientes no tratados con warfarina, en el presente estudio se consideraron quince factores de

confusión, incluso el puntaje CHADS<sub>2</sub>, el cual incluye la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial, la edad de 75 años o más, la diabetes y el antecedente de ACV o AIT. La consideración de todos estos factores afectó escasamente los resultados.

Las observaciones de este amplio estudio de población demuestran que el inicio de la terapia con warfarina se asocia con un aumento del riesgo de ACV isquémico, tal como ha sido referido en dos análisis *post hoc* de ensayos anteriores en los cuales se estudiaron nuevos anticoagulantes orales. Si bien es posible que el efecto observado sea atribuible al estado de hipercoagulabilidad transitorio inducido por la warfarina, se requieren estudios futuros prospectivos para establecer conclusiones firmes. En ellos será importante, además, evaluar el posible beneficio del uso de heparina durante ese período de riesgo excesivo.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resic.php/141826](http://www.siicSalud.com/dato/resic.php/141826)

## 10 - Relación entre las Lipoproteínas de Alta Densidad y el Riesgo de Estenosis Valvular Aórtica

Arsenault B, Dubé MP, Tardif J y colaboradores

**Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology** 34(2): 457-462, Feb 2014

La estenosis de la válvula aórtica (EVA) es un trastorno complejo que se presenta en más del 3% de las personas de más de 75 años, y es sabido que su prevalencia podría duplicarse en los próximos 50 años. La EVA es la causa más frecuente para el reemplazo valvular quirúrgico y para la implantación valvular aórtica transcatóter, que siguen siendo hasta la fecha, las principales formas de tratamiento para esta enfermedad.

Aunque algunos han sugerido que los factores de riesgo de EVA son similares a los de la enfermedad cardiovascular (ECV), los estudios sobre los factores de riesgo para la aparición de EVA y sus biomarcadores son más limitados aquellos sobre ECV. Además, como se sugiere en dos ensayos realizados en Francia, la investigación de la distribución regional de los pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico y la agregación familiar de la enfermedad en regiones, sugiere una base genética familiar para la EVA.

Todavía no se han identificado las variantes genéticas que muestran una correlación firme con el riesgo de aparición de EVA. Un estudio reciente, sin embargo, ha demostrado que una variante genética común en los *loci* LPA, que está estrechamente vinculada con la lipoproteína A, muestra una asociación significativa con el contenido de calcio de la válvula aórtica y el riesgo de EVA. Varios estudios han sugerido que, en forma similar a la enfermedad coronaria, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) podrían desempeñar un papel en la patología de la EVA. En los seres humanos, en trabajos epidemiológicos prospectivos se ha demostrado que

los niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) pueden estar asociados con la acumulación de calcio en la válvula aórtica y la progresión hacia la gravedad de la EVA.

Recientemente, las propiedades funcionales de las HDL, tales como su capacidad para eliminar colesterol celular de los macrófagos *in vitro*, han demostrado que se relaciona negativamente con el riesgo cardiovascular, independientemente de los valores de HDLc en plasma.

El objetivo de este trabajo fue probar la hipótesis de que la funcionalidad de las HDL se ve afectada en pacientes con EVA. En primer lugar, mediante la determinación de si las variantes genéticas que se asocian con los niveles de HDLc también se vinculan con el riesgo de EVA en un estudio de casos y controles; en segundo lugar, con la medición de la capacidad de eflujo del colesterol y los parámetros relacionados con las HDL, tales como el tamaño, la concentración, la actividad de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) y los niveles de pre-β-HDL en pacientes con EVA y sin ella.

Fueron invitados a participar todos los pacientes incluidos en la cohorte genética del *Montreal Heart Institute* (MHI), que es uno de los estudios de cohortes más importantes basados en datos obtenidos en un hospital. Se incluyeron más de 18 000 participantes, la mayoría de los cuales provenía del área metropolitana de Montreal. Estos individuos fueron seguidos en forma prospectiva.

La muestra de este estudio incluyó a 405 pacientes consecutivos con EVA de grado leve a grave, según la definición basada en una velocidad de flujo aórtico superior a 2.5 m/s. De éstos, 176 pacientes habían sido sometidos a una cirugía de reemplazo valvular aórtico de la válvula tricúspide. El grupo control incluyó 415 pacientes sin EVA, con una válvula tricúspide anatómicamente normal y sin esclerosis válvula aórtica o estenosis documentada por ecocardiografía. Todos los controles se caracterizaron por tener una velocidad de flujo aórtico menor de 1.7 m/s.

Los casos se excluyeron si tenían alguna de los siguientes cuadros: algún tipo de cáncer que requirió la radioterapia en el área torácica (pecho, tráquea, bronquios o cáncer de pulmón) antes del diagnóstico de la EVA, insuficiencia renal o concentración sérica de creatinina igual o superior a 200 mg/dl, hiperparatiroidismo, enfermedad de la médula, lupus eritematoso o enfermedad de Paget.

En el estudio de biomarcadores, las diferencias entre los pacientes con EVA y aquellos sin EVA, fueron analizadas utilizando la prueba de la *t* de Student para las variables continuas y la prueba de *chi* al cuadrado para las variables categóricas. Se efectuaron correlaciones de Spearman para probar las relaciones entre los parámetros de las HDL. Los análisis genéticos se realizaron con los paquetes PLINK y SAS (SAS Institute, Cary, NC), mientras que para los estudios de biomarcadores se utilizó el paquete SAS.

Los participantes de la cohorte genética del MHI eran de etnia blanca y la mayoría era de nacionalidad canadiense o francesa. No hubo diferencias en cuanto al sexo entre los pacientes con diagnóstico de EVA o

sin él. Los pacientes con EVA eran de mayor edad en promedio y tenían una presión arterial sistólica más alta, en comparación con el grupo control.

La genotipificación se realizó correctamente en 783 individuos (382 casos y 401 controles). En cuanto a la asociación entre los 1 435 polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide polymorphism*, SNP) que se genotipificaron y el riesgo de EVA, la mayoría de los SNP evaluados no se vincularon en forma significativa con el riesgo de presentar EVA.

En los estudios de biomarcadores, los pacientes de cada grupo fueron emparejados en función de la edad, el sexo y la presencia de enfermedad coronaria. Con la excepción de la prevalencia de hipertensión arterial, que fue mayor en los sujetos con EVA, no se observaron diferencias entre las características clínicas de los participantes con EVA o sin ella. Asimismo, se encontró que no había diferencias en los niveles de HDLc, el tamaño de la molécula de HDL, la concentración de partículas de HDL, la capacidad de eflujo del colesterol sérico apoB disminuido, la actividad de LCAT y los niveles de pre-β-HDL entre los pacientes con EVA y los controles.

Los autores concluyen que, si bien el objetivo de este estudio era, por una parte, confirmar el papel de las HDL en la fisiopatología de la EVA usando epidemiología genética y, por otra, evaluar la funcionalidad de las HDL en pacientes con EVA, los resultados sugieren que las variantes genéticas de estas moléculas y sus propiedades funcionales, tales como la capacidad de eflujo del colesterol, no parecen influir en la susceptibilidad a manifestar EVA.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141997](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/141997)

## 11 - El Alcohol y el Infarto de Miocardio

Leong D, Smyth A, Yusuf S y colaboradores

**Circulation** 130(5):390-398, Jul 2014

El consumo de alcohol se relacionó con más de 2.5 millones de muertes en 2010, y un alto porcentaje de éstas fueron debido a enfermedades cardiovasculares. El consumo de alcohol presenta una relación compleja con el infarto agudo de miocardio (IAM), ya que se lo ha descrito como protector y como factor desencadenante. La información apunta a que el consumo episódico en grandes cantidades se asocia con daño miocárdico y muerte súbita, aunque algunos aspectos son contradictorios. Por otra parte, los hábitos de consumo de bebidas alcohólicas y el nivel socioeconómico promedio varían entre las distintas regiones, por lo cual las conclusiones de los trabajos publicados difícilmente sean generalizables.

El estudio INTERHEART fue un protocolo de casos y controles con 12 461 pacientes con un primer IAM y 14 637 controles equivalentes para sexo y edad, de 52 países. El trabajo fue diseñado para evaluar la

congruencia de la asociación protectora de consumo moderado de alcohol respecto del IAM a través de distintas regiones y demografías y para determinar si el consumo de altas cantidades puede incrementar el riesgo de este evento cardiovascular dentro de las 24 horas posteriores a la ingesta.

Los casos de IAM presentados dentro de las 24 horas de evolución fueron elegibles para el estudio, que involucró 262 centros de 52 países. La definición de IAM incluyó manifestaciones clínicas típicas y cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG). Los controles provinieron de pacientes internados, ambulatorios o participantes del programa MONICA de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Personal entrenado administró un cuestionario estructurado y llevó a cabo un examen clínico de cada participante. Entre los que habían consumido alcohol en el último año, se ampliaba la información sobre la ingesta en las últimas 24 y 48 horas. El consumo de seis o más bebidas alcohólicas fue definido como consumo episódico alto (CEA). También se recabaron diversos datos, como edad, etnia, dieta, actividad física, tabaquismo, estado civil, educación, empleo, factores psicosociales y factores de riesgo cardiovascular.

El porcentaje de consumidores de alcohol en los 12 meses previos fue levemente más alto entre los controles que entre los casos. Sin embargo, la frecuencia del consumo fue menor entre los primeros.

El consumo de alcohol en el año previo se asoció con un riesgo de IAM significativamente menor, con un *odds ratio* (OR) de 0.92. Esta asociación fue mayor en las mujeres y en los individuos de 45 años o más. Además, este fenómeno varió en las distintas regiones: los participantes que residían en el sur de Asia presentaron un OR de 1.4, y esto no se observó entre las personas de ese origen que residieran en otras partes del mundo. El papel del consumo moderado de alcohol como protector contra el IAM dejó de ser significativo con una frecuencia de ingesta mayor de 4 veces por semana.

En cuanto al alcohol como desencadenante de IAM, el 78.8% de los pacientes no habían consumido alcohol en las 48 horas previas; el 4.5% lo hizo 24 horas antes, y un 4.4% bebió entre las 48 y las 24 horas previas; el 12.3% consumió bebidas alcohólicas en ambos intervalos. Estas conductas *per se* no aumentaron el riesgo de IAM (OR = 1.0).

Por otro lado, el CEA en el día previo sí se asoció con un aumento significativo de la incidencia de IAM (OR = 1.4). Definiciones más laxas de CEA (cinco o más tragos para los varones, cuatro o más para las mujeres) arrojaron resultados similares, y estos efectos fueron más notables en poblaciones envejecidas (el grupo de 45 a 60 años presentó un OR de 1.6 y el de más de 65 años, 5.3). La frecuencia de consumo también aumentó la incidencia de IAM, con OR de 1.3 para los que bebían entre 1 y 4 veces a la semana, y 1.9 para los que bebían con mayor asiduidad.

Los hallazgos más importantes de este estudio son la asociación entre el consumo moderado de alcohol y la protección contra el IAM en la mayoría de las

poblaciones, y el hecho de que el CEA es un factor precipitante de IAM, especialmente en individuos más añosos.

Este protocolo confirma los hallazgos de otros trabajos en cuanto a que el consumo de alcohol puede disminuir el riesgo de IAM, y los extiende a países que no habían sido evaluados previamente, con poblaciones en condiciones socioeconómicas distintas de las analizadas con anterioridad. La falta de uniformidad geográfica de este fenómeno es un concepto importante: en países del sur de Asia (India, Bangladesh, Nepal, Pakistán y Sri Lanka), no se detectó este efecto. A raíz de estas observaciones, debe mitigarse la generalización sobre las facultades del alcohol en la prevención cardiovascular. En otros estudios, el papel de los polimorfismos genéticos en esta tendencia ha atraído mucho interés, pero la situación es compleja. Además, el hallazgo de que los nacidos en esa región que residen en otros países no estén sujetos a este fenómeno llama la atención sobre otros factores, como el tipo de alcohol y la modalidad de consumo, y su relación con las enfermedades cardiovasculares.

El hallazgo del aumento del riesgo de IAM 24 horas después del CEA es muy llamativo, y la información previa al respecto es escasa y proveniente de estudios mucho más pequeños y de metodología heterogénea. El tamaño del presente protocolo y las conclusiones al respecto sugieren fuertemente que este tipo de consumo es un importante factor precipitante de eventos cardiovasculares. Los mecanismos biomoleculares detrás de este fenómeno han sido estudiados: el CEA puede causar un estado protrombótico de rebote luego de la pérdida del efecto del alcohol sobre las plaquetas, los múltiples episodios de consumo pueden alterar el perfil lipídico y la ingesta se asocia con un aumento de la presión arterial 20 a 24 horas después.

En la mayoría de los países, el consumo moderado de alcohol se asocia con un menor riesgo de IAM; este efecto no se observa en países del sur de Asia. El CEA episódico puede precipitar un IAM, especialmente en los individuos añosos.



+ Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143106](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/143106)



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



# Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Cardiología 19 (2014) 30

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué beneficios se describen en pacientes anticoagulados por fibrilación auricular que reciben antiagregantes plaquetarios por enfermedad coronaria coexistente?	A) Incrementan significativamente la supervivencia global. B) Incrementan significativamente la supervivencia libre de nuevos eventos coronarios. C) Mejoran significativamente la calidad de vida. D) Ninguna es correcta.
2	¿Cuál de estas tasas se incrementa en los pacientes coronarios ante la aparición de síntomas depresivos?	A) La mortalidad por todas las causas. B) La mortalidad por causa cardíaca. C) El índice de mortalidad general, combinado con la tasa de eventos cardíacos no letales. D) Todas son correctas.
3	¿Cuál de los siguientes signos de envejecimiento se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular?	A) Los xantelasmas. B) Las arrugas faciales. C) El acné senil. D) La artrosis de la columna cervical.
4	Entre los pacientes con enfermedad coronaria y diabetes como comorbilidad que son sometidos a una intervención coronaria percutánea, ¿cuál o cuáles de los siguientes grupos tuvieron mayores probabilidades de tener un accidente cerebrovascular?	A) Pacientes hispanos. B) Pacientes afroamericanos. C) Pacientes asiáticos. D) Todos estos grupos.
5	¿Cuál es la consecuencia de la reducción de los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad a menos de 50 mg/dl?	A) El descenso del riesgo de infarto de miocardio fatal. B) El descenso del riesgo de infarto de miocardio no fatal. C) LA reducción del riesgo de accidente cerebrovascular. D) Todas ellas.
6	¿Cuál es el momento de mayor reducción del contenido de lípidos de las placas de ateroma de las carótidas, en la resonancia magnética nuclear, en el contexto del tratamiento con dosis intermedias de rosuvastatina?	A) Al año. B) A los 2 años. C) A los 3 años. D) A los 3 meses.

## Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ninguna es correcta.	En pacientes con fibrilación y enfermedad coronaria estable, el agregado de antiagregantes plaquetarios a la terapia con antagonistas de la vitamina K no se asocia con reducción adicional del riesgo de eventos coronarios recurrentes o tromboembolismo, si bien se vincula con un incremento significativo del riesgo de hemorragia.	D
2	Todas son correctas.	La depresión posterior a un síndrome coronario agudo es un factor de riesgo asociado con la mortalidad por todas las causas o de causa cardíaca, así como con un criterio combinado de valoración que incluye la mortalidad y los eventos cardíacos no letales.	D
3	Los xantelasmas.	Entre las hipótesis para explicar el aumento del riesgo de cardiopatía asociado con la presencia de xantelasmas, se incluyen las alteraciones del tejido conectivo, tanto en la dermis como en la íntima arterial, que llevan a una mayor propensión para retener colesterol.	A
4	Todos estos grupos.	En comparación con los pacientes de etnia blanca, aquellos de grupos minoritarios (afroamericanos, hispanos, asiáticos) tuvieron mayores probabilidades de presentar un accidente cerebrovascular.	D
5	Todas ellas.	En un metanálisis reciente de 8 trabajos, los enfermos con niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad > 50 mg/dl tuvieron menos riesgo de eventos cardiovasculares graves, en comparación con los sujetos que sólo lograron niveles de 75 a < 100 mg/dl en el contexto del tratamiento con estatinas.	D
6	A los 3 meses.	En un estudio reciente, la mayor reducción se comprobó al tercer mes de comenzado el tratamiento. Los cambios se mantuvieron durante los 2 años de terapia.	D