

## **Evaluando los ensayos de disminución lipídica del siglo XXI**

### **Evaluating Lipid-Lowering Trials in the Twenty-First Century**

**Roberts WC**

**Am J Cardiol 2009;103: 1325–1328**

Ingenioso documento a medias entre un editorial, una carta al director y una revisión, que repasa diversos aspectos de los ensayos importantes con hipolipemiantes, divididos entre aquellos con resultados clínicos y de imagen publicados en lo que llevamos de década. Entre ellos, hace especial referencia a tres con resultados que han suscitado polémica: ENHANCE, SEAS y JUPITER.

Claro defensor de reducir el riesgo cardiovascular en la mayor medida posible, aboga por el empleo tanto de ezetimibe como de rosuvastatina si con ellos se consigue un beneficio clínico, tomando parte y criticando la actitud de aquellos editorialistas, tanto de la prensa de difusión pública como médica, que optan por una crítica adversa basada en la minimización de los resultados conseguidos.

Califica al ezetimibe (10 mg/d) de fármaco con excelente relación entre capacidad hipocolesterolemizante y sus escasos efectos adversos, y lo compara con la cantidad de resinas que serían necesarias para alcanzar una disminución de 18% de LDLc: 24.000mg/d de colestamina y 30.000mg/d de colestipol.

Disculpa los resultados del ENHANCE destacando la gran potencia reductora de LDLc de sus dos ramas (Simvastatina80 vs Simvastatina80+Ezetimibe10), comparadas con las empleadas en los otros dos estudios que utiliza el grosor intimo-medial carotídeo evaluado mediante ecografía publicados en lo que llevamos de década: ASAP (Atorvastatina80 vs Simvastatina40) y METEOR (Rosuvastatina 40 vs placebo).

Resalta que, pese a la aparente tendencia de mayor número de casos de cáncer que en el estudio SEAS ocurría en la rama que empleaba ezetimibe, un estudio independiente, realizado por el mayor experto mundial de estadística de ensayos (R. Peto) con los datos del SEAS y de los estudios en marcha IMPROVIT y SHARP, demuestra la falta de evidencia entre el consumo de ezetimibe y el desarrollo de tumores.

Ridiculiza a los periodistas financieros americanos que tras la publicación del JUPITER desaconsejaban un mayor uso de las estatinas, finalizando con una frase casi aforística: “Todos nosotros – si continuamos con nuestros hábitos de vida – podremos escoger entre una angioplastia con stents o un by-pass o bajar drásticamente nuestro LDLc. Yo (Roberts) prefiero lo último”

**La insulina estimula la proteína hepática relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP1) incrementando el aclaramiento lipoproteico postprandrial.**

**Insulin stimulates hepatic low density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) to increase postprandial lipoprotein clearance.**

**Laatsch A, et al.**

**Atherosclerosis 2009; 204:105–111**

La resistencia a la insulina y la Diabetes Mellitus tipo2 se asocian a un incremento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Entre los mecanismos subyacentes cabe destacar un estado de hipercoagulabilidad, un incremento de la dislipemia aterogénica en ayunas, que se puede ver prolongado en lo que conocemos como dislipemia postprandrial (DP). La DP, en la que destaca la presencia de quilomicrones y las partículas remanentes derivadas de ellos, se asocia con un incremento de la arteriosclerosis, bien a través de la disfunción endotelial, o del depósito de lípidos en la pared arterial, y por las alteraciones del metabolismo de las VLDL y del transporte reverso del colesterol. La captación hepática de los remanentes de los quilomicrones (RQ) puede hacerse a través del receptor de LDL (LDL-R), de la proteína relacionada con el receptor de LDL (LRP1) y del receptor “basurero” clase B tipo 1 (SRBI). El estudio de Laatsch et al, usando diferentes cepas de ratones (deficientes en LDL-R; obesos “ob/ob” y carentes de LRP1), aporta la evidencia de que la insulina aumenta la translocación de LRP1 desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática con lo que se aumenta la captación de los RQ por un mecanismo similar al que ocurre con la glucosa y su transportador GLUT-4. Según un comentario editorial acompañante (Santos, RD. Atherosclerosis 2009; 204:112–113), el estudio aquí resumido, además de enriquecer el conocimiento del complejo mecanismo metabólico de los RQ, suscitará nuevos ensayos para examinar el efecto que las diversas medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas empleadas en el tratamiento de la DP pudieran tener sobre la actividad de LRP1.

**Las estatinas retrasan la progresión de la estenosis valvular aórtica de origen reumático. Un estudio ecocardiográfico a largo plazo.**

**Hydroxymethylglutaryl Coenzyme-A Reductase Inhibitors Delay the Progression of Rheumatic Aortic Valve Stenosis A Long-Term Echocardiographic Study.**

**Antonini-Canterin F, et al.**

**J Am Coll Cardiol 2009;53:1874–9**

La afectación valvular reumática, afortunadamente ya no es un problema frecuente en el mundo occidental, pero afecta a gran cantidad de personas de los países de menor renta – según las estimaciones de la OMS, medio millón de personas padecen al año fiebre reumática y quince sufren valvulopatía de este origen – y con el fenómeno de la inmigración seguiremos viendo en nuestra práctica habitual este tipo de patología. Aunque la profilaxis antibiótica de la infección por estreptococo detiene la enfermedad, una vez establecida la afectación valvular no tenemos ningún fármaco que frene su progresión. Por este motivo, los autores hacen un estudio retrospectivo empleando su base de datos de 20 años (1988-2008) identificando los pacientes con Estenosis Aórtica Reumática (EAR). Identifican 164 pacientes, de los que 30 estaban bajo tratamiento estatínico, a los que siguieron una media de más de 8 años. Constataron que no había diferencias basales en la velocidad del flujo aórtico, ni había diferencias en la edad y sexo en cuanto a los resultados. La progresión de la EAR fue más lenta en los pacientes que habían tomado estatinas, siendo la variación del flujo de salida aórtico de  $0.05 \pm 0.07$  vs.  $0.12 \pm 0.11$  m/s/año en no tratados, ( $p < 0,001$ ), y con una tasa de progresión  $\geq 0.1$  m/s, solo en el 10% pacientes con el fármaco frente al 49% de los que no lo recibieron. ( $p < 0,0001$ ). Los autores concluyen que este es el primer estudio que observa como las estatinas frenan la progresión de la EAR.

En un editorial acompañante (Ben-Yehuda O J Am Coll Cardiol 2009;53: 1880-3), se repasa como la EAR progresa no de forma pasiva, sino merced a la participación de mediadores inflamatorios, encontrando ahí la explicación mecanicista de la influencia de las estatinas en el avance de la estenosis. Sin embargo destaca que, dado el fracaso del estudio SEAS en el cuál las estatinas no consiguieron disminuir la estenosis aórtica calcificada, los resultados de este estudio retrospectivo deben ser tomados con cautela.

## **Obesidad central y riesgo cardiovascular evaluado mediante la fórmula predictiva de Framingham**

### **Central Obesity and Multivariable Cardiovascular Risk as Assessed by the Framingham Prediction Scores**

**Dhaliwal SS, et al.**

**Am J Cardiol 2009; 103:1403–140**

La obesidad es tan frecuente en el mundo occidental que ha desplazado a otras causas como elemento preocupante de salud pública. Sin embargo, las fórmulas tradicionales de cálculo del riesgo cardiovascular (RCV), como la de Framingham (FF), no contemplan la posibilidad del empleo de datos relacionados con ella, en su totalidad: como el índice de masa corporal (IMC), o de distribución central: como la circunferencia de la cintura (CC), o el índice cintura/cadera (ICC).

En el presente artículo los autores evalúan el papel de la obesidad central junto a los factores de RCV usados en FF. Para ello, examinan la evolución de una cohorte de 4.175 varones australianos, libres de enfermedades cardiovasculares o diabetes, desde 1989 hasta el 2004.

Encuentran que el CC y el ICC pueden predecir el RCV, no así el IMC. Por cada desviación estándar del ICC hay un incremento del 54% del riesgo coronario y del 59% de morir de una enfermedad cardiovascular. Estas determinaciones de la obesidad central ganan en poder predictivo sobre todo en los segmentos calificados de bajo o moderado riesgo por la FF, donde el tabaquismo parece ser el factor más influyente entre los de alto riesgo.

Un editorial acompañante – Fletcher GF. Am J Cardiol 2009; 103:1408-10 – precisa que los datos son acordes con otros estudios previamente publicados y nos recuerda que incluso los autores de una de las FF (Wilson, et al.) realizaron un cálculo multivariante con los datos de la población original, que sugería que un incremento del IMC de 4,33kg/m<sup>2</sup> conducía a un aumento del riesgo coronario del 10%, y que hasta el 64% del efecto deletéreo del BMI se podría explicar por su influencia en los otros FRCV como hipertensión arterial, cociente colesterol total/LDLc y diabetes.

Dhaliwal SS et al, concluyen que la obesidad central contribuye de forma significativa e independiente en los eventos cardiovasculares y provoca un aumento residual del riesgo estimado mediante la FF.

## **Obesidad como factor de riesgo cardiovascular, sus paradojas y el impacto de la pérdida de peso.**

### **Obesity and Cardiovascular Disease Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss**

**Lavie CJ, et al.**

**J Am Coll Cardiol 2009;53:1925–32**

La obesidad podría ser calificada de pandemia universal, afectando tanto a niños como a adultos, y asociándose a numerosas comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, dislipemia, apnea obstructiva del sueño, y algunos tipos de cánceres, ejerciendo además un efecto deletéreo en otras patologías como insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica (CI), arritmias ventriculares, ó muerte súbita, lo que origina una disminución de la supervivencia.

Pese a estas asociaciones adversas, numerosos estudios han documentado la “paradoja de la obesidad” por la cuál, personas con enfermedades cardiovasculares (CV) establecidas – incluidas HTA, IC, CI ó arteriopatía periférica – tienen mejor pronóstico si mantiene un sobrepeso o una obesidad que los que están en el peso ideal.

Los autores de esta revisión intentan explicar tanto la fisiopatología de la influencia de la obesidad sobre los otros factores de riesgo CV como la de “las paradojas” y concluyen con una discusión sobre estado de las evidencias actuales que tiene la reducción de peso sobre la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

A destacar que el beneficio paradójico de la obesidad en el caso de la HTA probablemente sea debido a la disminución de resistencias periféricas y a los menores niveles de renina plasmática. Y que en la IC, la paradoja podría explicarse a través de que esta es una enfermedad catabólica y la obesidad actuaría como reservorio metabólico, y porque presenta menor activación del sistema simpático-renina-angiotensina-aldosterona.

No obstante, los estudios de intervención arrojan una luz sobre el beneficio del adelgazamiento, toda vez que pese a “las paradojas”, la pérdida de peso produce una disminución de la mortalidad por todas las causas y por eventos cardiovasculares mayores. Incluso la cirugía bariátrica se asocia a largo plazo a disminución de la mortalidad total y la debida a enfermedades tumorales.

**Prevención Cardiovascular en pacientes con VIH: Resultados de un programa de intervención exitoso.**

**Cardiovascular prevention in HIV patients: Results from a successful intervention program.**

**Atherosclerosis 2009; 204:229-232.**

**Lima EMO, et al.**

En los pacientes afectados por el VIH se producen con frecuencia alteraciones lipídicas, especialmente tras el tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa (IP), lo cual incrementa su riesgo cardiovascular (RCV). En el presente estudio los autores analizan el resultado de un plan nacional brasileño de prevención cardiovascular diseñado para este tipo de pacientes. La eficacia de las medidas que toman es evaluada mediante la mejora del RCV calculado mediante las herramientas provenientes del Framingham Risk Score (FRS), del PROCAM y del National Cholesterol Education Program (ATP III), seis meses antes y después de la implementación de las mismas.

Los pacientes tenían una edad media de 52 años, el 92% eran varones y fumaban el 39%, siendo hipertensos un 70% y diabéticos un 18%. El 56% recibieron IP que se asoció a un aumento de los triglicéridos ( $298 \pm 242$  desde  $206 \pm 135$  mg/dL,  $p < 0.05$ ), del colesterol total ( $224 \pm 47$  desde  $189 \pm 38$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), del LDLcolesterol ( $129 \pm 44$  desde  $109 \pm 30$  mg/dL,  $p < 0.001$ ). La frecuencia de los pacientes con RCV elevado seis meses antes y después de la implementación del programa fue, respectivamente para FRS, ATP III y PROCAM, de 92% vs 27.6% ( $p < 0.0001$ ), 80.5% vs 50.6% ( $p < 0.0002$ ), y 25.3% vs 14.9% ( $p = 0.12$ ).

Con estos datos, los autores concluyen que un programa basado en la disminución de los factores clásicos, aplicado a pacientes con VIH, es de gran utilidad para disminuir el porcentaje de ellos con alto RCV. Así mismo, estiman que el FRS presenta una mayor sensibilidad que los otros sistemas de cálculo.

## **Riesgos cardiovasculares del empleo de antiinflamatorios no esteroideos. Una revisión basada en la evidencia.**

### **An Evidence-Based Review of the Cardiovascular Risks of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs**

**Farkouh ME and Greenberg BP**

**Am J Cardiol 2009;103:1227–1237**

Los fármacos antiinflamatorios (AINEs) son medicinas de consumo habitual por parte de un gran número de personas, debido a sus propiedades antiálgicas y reductoras de los fenómenos inflamatorios. Sin embargo, no están exentas de efectos secundarios. Por ello se desarrollaron los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa2 (COX-2) que evitaban las complicaciones gastrointestinales. No obstante, todos los AINEs, selectivos y no selectivos, pueden favorecer la aparición de eventos cardiovasculares. Por este motivo, los autores del estudio hacen una revisión de las pruebas aportadas en la literatura médica sobre el riesgo cardiovascular (RCV) frente al beneficio clínico que confiere la toma de AINEs.

Para ello, revisan los estudios más importantes que disciernen sobre esta cuestión, incluyendo aquellos de intervención considerados claves, los metanálisis y los epidemiológicos. Entre las conclusiones (que no pueden verse en el abstract, yo creo que debido a la complejidad y disparidad de los resultados) destacaríamos como pausibles:

- La seguridad cardiovascular de los AINEs no ha sido estudiada en ensayos de intervención controlados de larga duración.
- En los estudios epidemiológicos, la mayoría muestran un mayor riesgo con el empleo de AINEs, que en algunos se incrementa aún más con el empleo de COX-2.
- El naproxeno tiene hasta cuatro veces menos riesgo de producir un infarto (se mostraría neutro) que el rofecoxib (que se retiró del mercado), diclofenaco (el de más riesgo de los no esteroideos) o ibuprofeno. Además, no interfiere con la protección derivada de la aspirina (el ibuprofeno sí).
- El celecoxib parece que no aumenta el RCV comparado con diclofenaco e ibuprofeno, aunque es claro su efecto tromboembólico. Tampoco interfiere con la protección derivada de la aspirina.
- Comparado con el lumiracoxib (COX-2 de menor riesgo), el ibuprofeno aumentaría el RCV y el naproxeno lo tendría menor. El etoricoxib exhibe un similar incremento del RCV que el ibuprofeno y el diclofenaco.
- En los metanálisis, de los no selectivos, solo el naproxeno se muestra neutro comparado con placebo. Los COX-2 aumentan el RCV especialmente debido a los infartos.

## **Microalbuminuria y riesgo de tromboembolismo venoso.**

Microalbuminuria and Risk of Venous Thromboembolism

Bakhtawar K et al; for the Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease (PREVEND) Study Group

*JAMA*. 2009; 301:1790-1797.

El objetivo del estudio fue investigar si la microalbuminuria se asocia con la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV). Participaron 8.574 sujetos voluntarios, edad media 49 años 50% varones, que respondieron a una invitación a participar por carta y enviaron una orina de primera hora de la mañana. Posteriormente fueron evaluados en la consulta y seguidos durante una media de 8,6 años. La incidencia anual de TEV y los hazard ratio tras ajustar por edad, factores de riesgo, cáncer y uso de anticonceptivos orales se muestra en la tabla siguiente, según la albuminuria de 24 horas:

Albuminuria/24h	<15 mg	15-29 mg	30-300 mg	>300 mg	P tend.
Incidencia anual de TEV (%)	0.12%	0.20%	0.40%	0,56%	<0.001
HR ajustados	1	1.40 0.86-2.35	2.20 1.44-3.36	2.82 1.21-6.61	<0.001

Los autores concluyen que la microalbuminuria se asocia independientemente con el riesgo de TEV.

**Aspirina para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica: metaanálisis de ensayos aleatorizados.**

Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Trials

Berger JS et al.

*JAMA*. 2009;301:1909-1919.

Metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados con el objetivo de estudiar el efecto de la aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP). Se seleccionaron 18 ensayos con 5.269 participantes. En los 2.823 pacientes tratados con aspirina (sola o con dipiridamol) hubo un 8,9% de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal y muerte de causa cardiovascular) frente a un 11,0% en el grupo control (RR 0,88, IC95% 0,76-1,04). El tratamiento con aspirina redujo significativamente los ictus no fatales (RR 0,75, IC95% 0,47-0,94), pero no redujo significativamente los infartos no mortales, ni la mortalidad cardiovascular. Al comparar los individuos que tomaban solo aspirina frente a los controles, hubo una reducción no significativa de los eventos cardiovasculares (RR 0,75, IC95% 0,48-1,18) y una reducción significativa de los ictus no mortales (RR 0,64, IC95% 0,42-0,99). Los autores concluyen que en pacientes con EAP el tratamiento con aspirina, sola o asociada a dipiridamol, no disminuye significativamente. Los autores llaman la atención de que el estudio puede haber resultado negativo por su limitado poder estadístico (del 70% para reducciones del riesgo cardiovascular entre grupos del 20%).

**Inyección intramiocárdica de células de médula ósea en pacientes con isquémica miocárdica crónica. Ensayo controlado y aleatorizado.**

Intramyocardial Bone Marrow Cell Injection for Chronic Myocardial Ischemia: A Randomized Controlled Trial.

van Ramshorst J et al.

*JAMA*. 2009;301:1997-2004.

El objetivo del estudio fue investigar el efecto de la inyección intramiocárdica de células procedentes de la médula ósea sobre la perfusión miocárdica y sobre la función del ventrículo izquierdo en pacientes con isquemia miocárdica crónica. Ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego en el que participaron 50 pacientes con enfermedad miocárdica crónica con angina severa e isquemia miocárdica a pesar del tratamiento médico y con imposibilidad de revascularización. Se les inyectó 100 millones de células mononucleares procedentes de la médula ósea o placebo. Tras tres meses de seguimiento la puntuación de estrés miocárdico (realizada mediante SPECT en 17 segmentos) mejoró significativamente en el grupo tratado frente al grupo control. Asimismo, en el grupo tratado hubo un aumento del 3% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada mediante resonancia nuclear magnética frente a la no mejoría en el grupo placebo. También mejoró significativamente la puntuación sobre la angina de la Sociedad Cardiovascular Canadiense y la puntuación sobre la calidad de vida. Los autores concluyen que el tratamiento con inyecciones intramiocárdicas de células procedentes de la médula ósea produce mejoría en la perfusión miocárdica estadísticamente

significativa pero clínicamente poco relevante, frente al placebo y en el corto plazo.

**Salud cardiorrespiratoria como predictora cuantitativa de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa en varones y mujeres sanos: metaanálisis.**

Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women: A Meta-analysis

Kodama S et al.

JAMA. 2009;301:2024-2035.

Revisión sistemática de la literatura con el objetivo de analizar la relación entre la salud cardiorrespiratoria (SCR) y los eventos cardiovasculares y el riesgo de muerte. Se seleccionaron 33 estudios con 102.980 participantes. La SCR se estimó mediante la máxima capacidad aeróbica expresada en METs (equivalentes metabólicos), clasificando a los sujetos como baja SCR (<7,9 METs), intermedia (7,9-10,8 METs) y alta ( $\geq 10,9$  METs). Los riesgos relativos de mortalidad y de evento cardiovascular fueron de 0,87 (IC95% ,84-0,90) y de 0,85 (IC95% 0,82-0,88), respectivamente por cada MET por encima del nivel de la máxima capacidad aeróbica. Al comparar con los sujetos con SCR alta, los sujetos con SCR baja tenían una significativa mayor mortalidad y un significativo mayor número de eventos cardiovasculares. Lo mismo ocurría al compararlos con los sujetos con SCR intermedia. Los autores concluyen que cuanto mejor es la salud cardiorrespiratoria menor es el riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares.

## **Prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares entre los jugadores de la liga nacional de fútbol**

Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors Among National Football League Players

Tucker AM et al.

JAMA. 2009;301:2111-2119.

Se estudió la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares en 504 jugadores activos de la liga de fútbol nacional norteamericana y se compararon con varones de la misma edad participantes en el estudio CARDIA. Los jugadores de fútbol fumaban menos (0,1% versus 30,5%) y tenían una menor prevalencia de glucosa alterada en ayunas (6,7% versus 15,5%), a pesar de ser mas altos y pesados. No hubo diferencias en cuanto a niveles de colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos. La prevalencia de hipertensión (13,8% versus 5,5%) y de prehipertensión (64,5% versus 64,2%) fue más frecuente en los jugadores de fútbol. Los autores concluyen que los jugadores profesionales de fútbol americano tienen menor prevalencia de tabaquismo y de glucosa alterada en ayunas, misma prevalencia de dislipemia y mayor prevalencia de hipertensión, al compararse con jóvenes sanos.

## **Seguridad y eficacia a largo plazo de los stents cubiertos con fármaco versus los stent de metal en Suecia.**

Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden

James SK et al, for the SCAAR Study Group

N Engl J Med 2009;360:1933-1945.

Con los datos del registro sueco de angioplastia y angiografía coronaria se comparan los 10.294 sujetos que recibieron un stent cubierto con fármaco frente a los 18.659 sujetos que recibieron un stent de metal no cubierto. El seguimiento medio fue de 2,7 años. No hubo diferencias significativas en la variable de resultado compuesta por muerte o infarto de miocardio, ni tampoco al evaluarlas por separado. La tasa media de reestenosis durante el primer año fue de 3 eventos por 100 pacientes/año en los tratados con stent recubiertos y de 4,7 eventos por 100 pacientes/año en los tratados con stent sin fármaco (RR ajustado 0,43 IC95% 0,36-0,52), necesitando tratar a 39 pacientes con stent recubierto de fármaco para prevenir una reestenosis. Entre los pacientes de alto riesgo los pacientes tratados con stent recubierto de fármaco tuvieron un 74% menos reestenosis, por lo que habría que tratar a solo 10 para prevenir una. Los autores concluyen que los stents cubiertos o no de fármacos presentan similar incidencia de muerte e infarto de miocardio a largo plazo, pero los cubiertos con fármacos presentan un a menor tasa de reestenosis, especialmente en los pacientes de alto riesgo.

## **Stents cubiertos de paclitaxel versus stents de metal en el infarto agudo de miocardio.**

Paclitaxel-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Acute Myocardial Infarction.

Stone GW et al, for the HORIZONS-AMI Trial Investigators  
N Engl J Med 2009; 360:2066-2078.

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de los stents recubiertos de paclitaxel frente a los stents de metal no recubiertos en pacientes con infarto de miocardio y elevación del segmento ST. Se aleatorizaron 3.600 pacientes en proporción 3:1 a recibir un stent cubierto de paclitaxel o un stent de metal. El seguimiento fue de 1 año. Los pacientes que recibieron el stent recubierto de paclitaxel tuvieron al año una significativa menor tasa de revascularización de lesiones que producían isquemia frente a los tratados con stent de metal. Ambos grupos tuvieron similar tasa de muertes y de trombosis del stent a los 12 meses. Los autores concluyen que en pacientes con infarto de miocardio y elevación el ST la implantación de un stent recubierto de paclitaxel reduce las evidencias angiográficas de reestenosis y la isquemia recurrente que precisa nuevos procedimientos de revascularización con respecto a los sujetos a los que se les implanta un stent de metal.

## **Efecto del clopidogrel añadido a la aspirina en pacientes con fibrilación auricular.**

Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation.

The ACTIVE investigators.

N Engl J Med 2009; 360:2066-78.

El objetivo de este ensayo fue estudiar si la adición de clopidogrel a aspirina era mejor que la aspirina sola para evitar las complicaciones vasculares en pacientes con fibrilación auricular. Participaron 7.554 sujetos con fibrilación auricular y alto riesgo de ictus en los que no era posible utilizar tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K. Todos recibieron aspirina y la mitad de ellos clopidogrel o placebo. La variable de resultado estaba compuesta por la suma de ictus, infarto de miocardio, embolismo sistémico que no fuera del sistema nervioso central y muerte de causa vascular. El seguimiento medio fue de 3,6 años. El 6,8% de los tratados con clopidogrel presentaron un evento vascular frente al 7,6% de los tratados con placebo (RR 0,89 IC95% 0,81-0,98,  $p=0,01$ ). La diferencia se debió fundamentalmente a la disminución de la incidencia de ictus con clopidogrel (2,4% versus 3,3%,  $p<0,001$ ). No hubo diferencias significativas en la incidencia de infartos de miocardio. Los episodios hemorrágicos mayores ocurrieron en mas frecuentemente con el clopidogrel (2% anuales versus 1,3% anuales,  $p<0,001$ ). Los autores concluyen que en pacientes con fibrilación auricular el añadir clopidogrel a la aspirina disminuye los eventos vasculares, especialmente los ictus, con un aumento del riesgo de hemorragias.

## **Intervención invasiva temprana versus retardada en el síndrome coronario agudo.**

Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes

Mehta SR et al, for the TIMACS Investigators

N Engl J Med 2009; 360:2165-2175.

Se aleatorizaron 3.331 pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) a intervención temprana (coronariografía en las 24 primeras horas tras la aleatorización) o intervención retardada (coronariografía tras >36 horas de la aleatorización). La variable de resultado, compuesta por muerte, infarto de miocardio o ictus en los 6 primeros meses, ocurrió en 9,6% de los pacientes con intervención temprana y en 11,3% de los de intervención retardada (HR 0,86 IC95% 0,68-1,06, p=0,15). La intervención temprana mejoró los eventos vasculares un significativo 35% en el tercio de los pacientes de alto riesgo pero no en los dos tercios de bajo y medio riesgo. Los autores concluyen que la intervención temprana no se diferencia sustancialmente de la retardada en la prevención de eventos vasculares.

## **Los hallazgos del ALLHAT revisados en el contexto de nuevos análisis, otros ensayos y de meta-análisis**

JT Wright Jr, et al

Arch Intern Med 2009 (11 mayo); 169:832-842.

Reevaluación del estudio ALLHAT tras la obtención de información adicional, sobre todo en lo referente a insuficiencia cardiaca (IC) y a la asociación del tratamiento farmacológico con la diabetes de reciente comienzo y a sus consecuencias cardiovasculares. La clortalidona fue superior a (1) la doxazosina en la prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) (RR 1,20; IC 95% 1,13-1,27), sobre todo la IC (RR 1,80; IC 95% 1,40-2,22) y el ictus (RR 1,26; IC 95% 1,10-1,46); (2) el lisinopril en la prevención de la ECV (RR 1,10; IC 95% 1,05-1,16), incluyendo el ictus (solo en afroamericanos) y la IC (RR 1,20; IC 95% 1,09-1,34) y (3) el amlodipino en la prevención de la IC global (28%) y de los casos ingresados o fatales (26%). Los resultados fueron consistentes para la edad, sexo, raza (excepto para ictus y ECV), diabetes mellitus, síndrome metabólico y la función renal. Ni el amlodipino ni el lisinopril superaron a la clortalidona en la prevención de enfermedad renal terminal, ni globalmente, ni en los diabéticos, ni por grado de disfunción renal. En el grupo de clortalidona, la diabetes de reciente comienzo no se asoció con la ECV (RR 0,96; IC 95% 0,88-2,42). Ni los  $\alpha$ -bloqueantes, ni los inhibidores de la ECA, ni los antagonistas del calcio superaron a los diuréticos tipo tiazida como tratamiento inicial para la disminución del riesgo cardiovascular o renal. Las tiazidas previenen mejor la IC, y la diabetes de reciente comienzo asociada a tiazidas no se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares.

## **Complicaciones cardiovasculares en mujeres con enfermedad coronaria no obstructiva. Informe del estudio para la evaluación del síndrome isquémico en mujeres y del proyecto St James en mujeres**

M Gulati et al

Arch Intern Med 2009 (11 mayo); 169:843-850.

El estudio compara los eventos cardiovasculares y la mortalidad, en 540 mujeres remitidas con sospecha de isquemia pero sin evidencia angiográfica de enfermedad coronaria obstructiva (participantes en el estudio de evaluación del síndrome isquémico en mujeres-WISE) y en una cohorte de 1000 mujeres asintomáticas sin historia de enfermedad cardiovascular (EC) (participantes en el proyecto St James en mujeres-WITH) de similar edad y raza. Las mujeres asintomáticas tuvieron una menor prevalencia de obesidad, historia familiar de EC, hipertensión y diabetes mellitus ( $P<0,001$ ). Las tasas anuales de eventos cardiovasculares a los cinco años, tras ajustar para factores de riesgo cardiovascular, fueron del 16% en las mujeres con EC no obstructiva (estenosis del 1% al 49% en cualquier coronaria), del 7,9% en mujeres del WISE con arterias coronarias normales (0% de estenosis en las coronarias) y del 2,4% en las mujeres asintomáticas del WITH ( $P\leq 0,002$ ). Los eventos fueron más frecuentes en las mujeres con 4 o más factores de riesgo, con una tasa de eventos a cinco años del 25,3% en mujeres con EC no obstructiva, del 13,9% en mujeres WISE con coronarias normales y del 6,5% en mujeres asintomáticas ( $P=0,003$ ). Los autores concluyen que las mujeres con síntomas sugestivos de isquemia sin enfermedad obstructiva tienen un mayor riesgo que las asintomáticas.

### **La enfermedad arterial periférica se asocia con tasas elevadas de pérdida ósea en cadera y riesgo elevado de fracturas en varones ancianos**

TC Collins et al.

Circulation 2009 (5 mayo); 119:2305-2312

Evaluación prospectiva de la relación entre el índice tobillo-brazo (ITB) y la pérdida de densidad mineral ósea en cadera y la tasa de fracturas en 5781 varones de más de 65 años de edad. La enfermedad arterial periférica (EAP) se definió como un índice tobillo-brazo  $< 0,9$ . La densidad ósea de la cadera se determinó mediante densitometría en el momento basal y a los 4,6 años de media. La prevalencia basal de EAP fue del 6,2%. La tasa media anual de pérdida de masa ósea en cadera tras ajustar para edad, raza y densidad mineral ósea basal fue del  $-0,66\%$  (IC 95%  $-0,78$  a  $-0,54$ ) en sujetos con EAP frente al  $-0,34\%$  (IC 95%  $-0,36$  a  $-0,31$ ) en sujetos sin EAP ( $P<0,001$ ). La diferencia se atenuó tras ajustar para factores potenciales de confusión pero permaneció significativa ( $-0,49\%$  con EAP versus  $-0,35\%$  sin EAP;  $P<0,02$ ). El 12% de los hombres con EAP y

el 7,9% sin EAP tuvieron alguna fractura extravertebral (HR ajustado para edad, raza y situación 1,47; IC 95% 1,07 - 2,04); ésta asociación no se modificó tras ajustar para factores de confusión. Los autores encuentran una elevada incidencia de pérdida de masa ósea en cadera y de fracturas extravertebrales en sujetos con EAP y proponen investigar la asociación entre un bajo flujo sanguíneo en miembros inferiores y la tasa de fracturas.

### **Resultados clínicos a un año, supervivencia a medio plazo y factores pronósticos de mortalidad tras la colocación de un stent carotídeo en ancianos**

PTL Chiam et al.

Circulation 2009 (5 mayo); 119:2343-2348

Estudio para determinar los factores pronósticos de la mortalidad en pacientes ancianos a los que se coloca un stent carotídeo. Fueron incluidos 142 pacientes mayores de 80 años (edad media 83 años) y sin riesgo de complicaciones elevado, en los que se hicieron un total de 153 intervenciones. Los criterios de colocación de stent fueron estenosis  $\geq 50\%$  sintomática o  $\geq 70\%$  asintomática (28% del total). La supervivencia a los 3 años fue del 76% (85% a los 2 años). Al año se había producido un único ictus fatal, con un 97% de supervivientes sin complicaciones neurológicas (en el 3% restante no se determinó el estado neurológico). Los factores pronósticos de mortalidad fueron los antecedentes remotos de accidente isquémico transitorio o ictus ( $\geq 6$  meses), el tabaquismo y el aclaramiento de creatinina. Los factores pronósticos de mortalidad en el subgrupo asintomático fueron el tabaquismo, la endarterectomía carotídea previa, la hemoglobina y la edad avanzada. Los autores concluyen que las tasas de supervivencia en ancianos tras stent carotídeo son elevadas por lo que dicho procedimiento debe considerarse en este tipo de pacientes.

### **Criterios para la evaluación de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. Una declaración científica de la Asociación Americana del Corazón.**

MA Hlatky et al.

Circulation 2009 (5 mayo); 119:2408-2416.

Declaración de la AHA sobre las acciones que deben seguirse para poder aceptar a un nuevo marcador o a una prueba de arteriosclerosis subclínica como factor de riesgo útil para ayudar a la estratificación.

### **El tratamiento con estatinas tras un primer ictus reduce la tasa de recurrencia a 10 años y mejora la supervivencia**

HJ Milionis et al.

Neurology 2009 (26 mayo); 72: 1816-22

Estudio observacional retrospectivo en 794 pacientes consecutivos incluidos por haber tenido un primer ictus. La tasa de recurrencia del ictus fue del 16,3% en los sujetos que no recibieron estatinas al alta frente a un 7,5% en los que si las recibieron ( $p=0,002$ ). En el análisis de regresión, la única variable asociada a recurrencia fue la no utilización de estatinas (HR 0,65; IC95% 0,39-0,97). La tasa de mortalidad a 10 años fue también inferior en los sujetos que recibieron estatinas (HR 0,43; IC95% 0,29-0,61).

### **Aspirina en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad vascular: Meta-análisis colaborativo de participantes individuales en ensayos randomizados**

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration

Lancet 2009 (30 mayo); 373: 1849-60.

Meta-análisis de 6 ensayos en prevención primaria (95000 sujetos, seguimiento de 660000 personas-año, 3554 eventos vasculares graves) y 16 en prevención secundaria (17000 sujetos, seguimiento de 43000 personas-año, 3306 eventos vasculares graves) que compararon la utilización de aspirina a largo plazo frente a un grupo control. Se consideró evento vascular grave al infarto de miocardio, ictus o muerte de causa vascular. En los estudios de prevención primaria, la toma de aspirina se asoció a una reducción del 12% en las complicaciones vasculares (0,51% anual con aspirina vs 0,57% anual con control por cada año,  $p=0,0001$ ) debido fundamentalmente a un descenso de aproximadamente el 20% en la tasa de infarto de miocardio. El efecto neto sobre la tasa de ictus no fue significativo. No hubo tampoco diferencias en la mortalidad vascular. El tratamiento con aspirina se asoció a un mayor sangrado extracraneal grave y a una mayor tasa de sangrado gastrointestinal. En prevención secundaria, la aspirina

se asoció a una reducción muy importante en la tasa de complicaciones graves (6,7% vs 8,2% anual,  $p < 0,0001$ ), con un incremento no significativo en la tasa de ictus hemorrágicos pero con reducciones del 20% en la tasa de ictus y en la tasa de complicaciones coronarias, ambas significativas. Aparentemente el efecto fue similar para hombres y mujeres en prevención primaria y secundaria. Los autores concluyen que en prevención primaria el beneficio del tratamiento con aspirina es dudoso, dado que la reducción en la tasa de eventos debe ser sopesada frente al riesgo de sangrado.