



M.T. CAMPILLOS PÁEZ, S. CAUSÍN SERRANO,
E. DURO MOTA, M.L. VALLÉS UGARTE

n La hidroclorotiacida reduce la pérdida de hueso cortical en la mujer postmenopáusica: ensayo clínico randomizado

Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 2000; 109: 362-370.

Las tiacidas tienen 2 efectos fundamentales sobre el metabolismo del calcio: a) aumentan la reabsorción tubular de calcio; y b) disminuyen la reabsorción ósea ya que posiblemente inhiben a la anhidrasa carbónica, una de las enzimas necesarias para la producción de ácido por los osteoclastos, y además producen una alcalosis metabólica que actuaría directamente sobre los osteoblastos. Se habían realizado hasta el momento algunos estudios caso-control en los que parecía que el uso de tiacidas se asociaba a una lenta disminución en la pérdida de masa ósea de la mujer postmenopáusica y por tanto podrían contribuir a una disminución de la incidencia de fracturas de cadera, pero en estos ensayos no se había diferenciado en qué tipo de hueso en concreto podría actuar. Los estudios habían sido realizados fundamentalmente en pacientes hipertensos y este hecho podría llevar a conclusiones erróneas, ya que la propia HTA puede aumentar la densidad mineral ósea (DMO) como consecuencia del mayor peso y la resistencia a la insulina que se da en estos pacientes.

El objetivo del estudio fue conocer los efectos de la hidroclorotiacida sobre la pérdida de la densidad mineral ósea en la mujer postmenopáusica.

Se realizó un ensayo clínico doble ciego randomizado de 2 años de duración comparando los efectos de la hidroclorotiacida (50 mg/día) frente a placebo en la DMO de mujeres postmenopáusicas normales. Fueron incluidas mujeres que tenían menos de 75 años y habían tenido la menopausia hacía al menos 5 años, así como aquellas histerectomizadas si tenían más de 55 años y su nivel sérico de estradiol y de hormona folículo-estimulante confirmaban su estado postmenopáusico. Se excluyeron a mujeres con trastornos en el metabolismo del calcio, trastornos renales, tiroideos o hepáticos y otras enfermedades sistémicas mayores (como HTA), así como las que utilizaban fármacos con efectos conocidos sobre el metabolismo del calcio (tal como terapia hormonal sustitutiva en los 12 meses previos).

De las 185 mujeres incluidas en el estudio 138 completaron los 2 años de seguimiento, de las cua-

les a 65 se les asignó hidroclorotiacida y a 73 placebo de forma randomizada según la edad (<60 y >60). Las participantes fueron vistas a los 2, 6, 12, 18 y 24 meses del inicio del estudio. En cada visita rellenaban un cuestionario de síntomas cardiovasculares, musculoesqueléticos, gastrointestinales y sintomatología general que puntuaban según su severidad de 0 a 3, anotaban la ingesta de calcio y la actividad física realizada. Se realizaba además una toma de tensión arterial.

Al inicio, a los 2 meses y a los 2 años se recogieron muestras de sangre y orina para análisis de electrolitos, lípidos e índices del metabolismo del calcio. La DMO basal era similar en ambos grupos, y ésta fue calculada con un absorciómetro de rayos X. Se midieron los cambios en la totalidad de la masa ósea, columna lumbar, cuello femoral, piernas y zona media y distal del antebrazo.

En el análisis estadístico los cambios en la DMO se presentaron como porcentajes con respecto a los basales y se designaron medias randomizadas. La asociación entre cambios en la DMO y cambios en los parámetros bioquímicos se realizó utilizando el coeficiente de correlación de Spearman y se mantuvo un nivel de significación estadística de un 5%.

La hidroclorotiacida produjo beneficios significativos en la totalidad de la DMO en un 0,8% (95% IC, 0,3 a 1,3%, $p < 0,0001$), en las piernas en un 0,9% (95% IC, 0,2 a 1,7%, $p < 0,0001$), en la zona media del antebrazo en un 1,2% (95% IC, 0,2 a 2,2%, $p = 0,02$) y en la parte distal del antebrazo en un 1,7% (95% IC, 0,1 a 3,2%, $p = 0,04$). No hubo efecto significativo en la columna lumbar, 0,5% (95% IC, -0,5 a 1,6%) ni el cuello femoral, 0,2% (95% IC, 1,3 a 1,7%). Las diferencias entre los grupos tendían a ser mayores durante los primeros 6 meses, excepto en la mitad del antebrazo, donde parecía tener una diferencia progresiva. En el grupo en tratamiento con la tiacida los marcadores de

recambio óseo sufrieron efectos estadísticamente significativos, de manera que a los 2 meses disminuyó la actividad de la fosfatasa alcalina total, descenso que fue algo mayor a los 2 años lo que pondría de manifiesto la actividad de los osteoclastos, además la DMO fue directamente proporcional al incremento de la reabsorción tubular renal de calcio ($r = 0,23$, $p = 0,03$) e inversamente proporcional a la excreción de calcio en orina de 24 horas ($r = 0,28$, $p = 0,008$). La concentración de hormona paratiroidea fue similar en ambos grupos y el tratamiento se toleró bien.

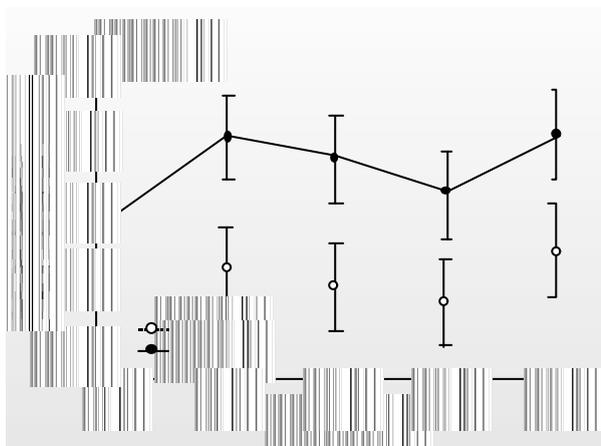
No hubo diferencias significativas en la puntuación de los cuestionarios de síntomas, aunque sí en los cambios de presión sistólica y diastólica durante el periodo de estudio, sin embargo los síntomas sugestivos de hipotensión fueron recogidos de forma similar en ambos grupos.

CONCLUSIONES

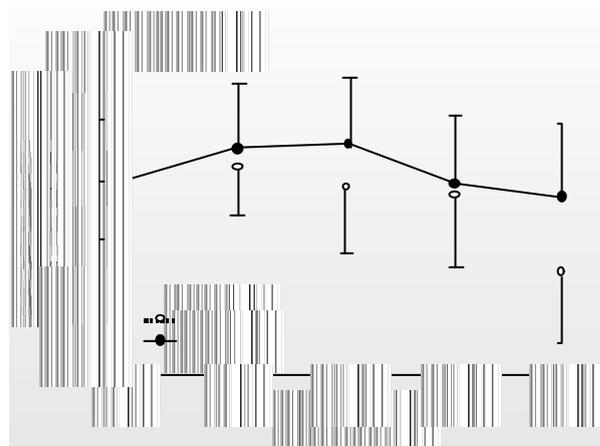
—Las tiacidas además de sus efectos conocidos en la disminución de la excreción urinaria de calcio, parece que también actuarían directamente sobre el hueso de manera que disminuyen el recambio óseo, aunque no se ha demostrado variación en los niveles de hormona paratiroidea.

—Las tiacidas disminuyeron la pérdida en la densidad mineral ósea, propia de la postmenopausa, en el hueso cortical, aunque este efecto no se demostró en el hueso trabecular.

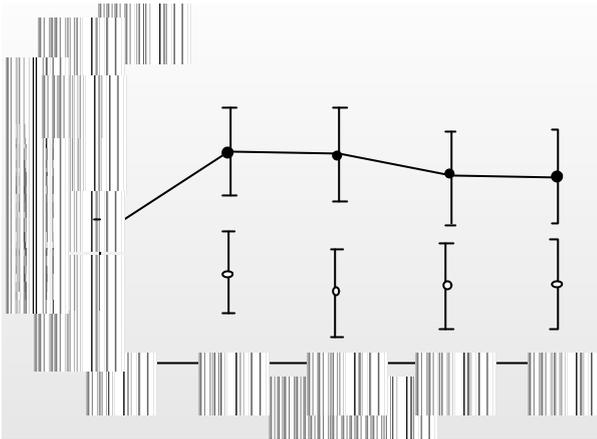
—Aunque las tiacidas aumentan la densidad mineral ósea total, sus efectos sobre el esqueleto axial (columna y caderas) contrastan marcadamente con los obtenidos con tratamientos utilizados para la osteoporosis, lo que sugiere que la protección que ofrecen frente a fracturas vertebrales y de cadera es insuficiente.



Cambios en la DMO en la totalidad de la masa ósea.



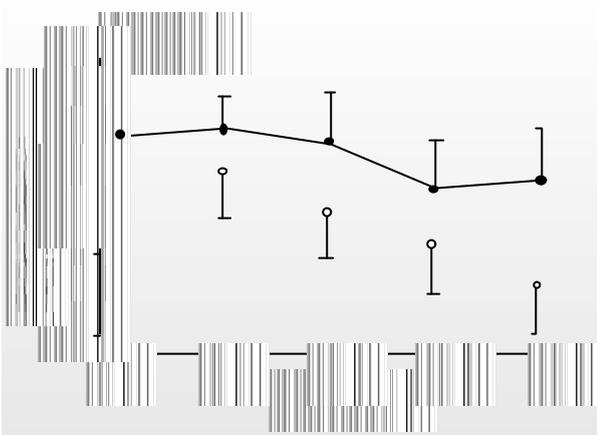
Cambios en la DMO en columna lumbar.



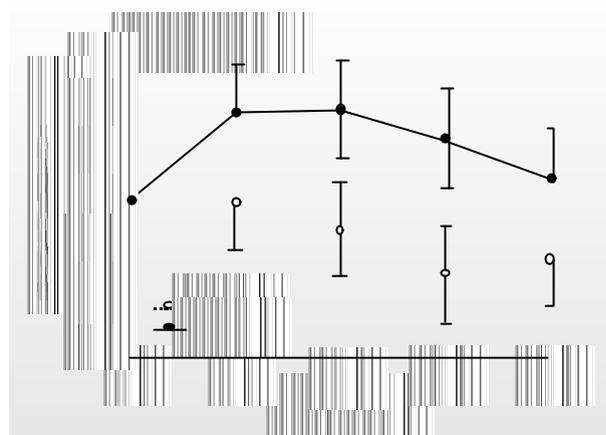
Cambios en la DMO en las piernas.



Cambios en la DMO en el cuello femoral.



Cambios en la DMO en la zona media del antebrazo.



Cambios en la DMO en la zona distal del antebrazo.

n Comparación de acetato de levometadyl, buprenorfina y metadona en el tratamiento de la dependencia a opiodes

Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of Levomethadyl acetate, Buprenorphine, and Methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000; 343: 1290-7.

La dependencia a opiodes es un importante problema de salud nacional. La metadona y el acetato de levometadyl, la primera introducida a finales de los años 60 y el segundo en 1993, son dos sustitutos agonistas puros de los receptores μ , utilizados en el tratamiento de la dependencia a opiodes. La buprenorfina, agonista parcial, está siendo revisada por la *Food and Drugs Administration* como tercera opción terapéutica. Los tres han documentado su eficacia en términos de mantener al paciente en tra-

tamiento y reducir el consumo ilícito de opiodes. La ventaja clínica que ofrecen buprenorfina y acetato de levometadyl son su dosificación no diaria.

El objeto del presente estudio fue comparar estas tres líneas terapéuticas, acetato de levometadyl, buprenorfina y metadona como tratamientos de la dependencia a opiodes.

220 pacientes con edades comprendidas entre los 21 y 55 años, y criterios diagnósticos de dependencia a opiodes de la DSM-IV, fueron invitados a

participar en un estudio controlado y randomizado doble ciego, con 4 grupos de tratamiento durante 17 semanas. Otros criterios de inclusión fueron: evidencia de uso reciente de opioides en un test toxicológico, ausencia de enfermedades médicas o psiquiátricas severas que requirieran tratamiento médico a largo plazo y test de embarazo negativo en las mujeres.

Los pacientes fueron asignados al inicio del estudio y de forma randomizada a uno de los siguientes cuatro grupos de tratamiento: acetato de levometadyl (AL), buprenorfina (B), dosis alta de metadona (M), dosis baja de metadona (m). Cada grupo incluía 55 pacientes. Se utilizó como grupo control al que recibió dosis fija de metadona (20 mg diarios). En los tres grupos restantes, las dosis fueron ajustadas de forma individualizada, dentro de rangos preestablecidos, para asegurar comparaciones basadas en dosis optimizadas individualmente: acetato de levometadyl: 75-115 mg lunes y miércoles. Dosis un 40% mayor los viernes (máximo 105-161 mg) para compensar el largo intervalo hasta la próxima dosis. Buprenorfina: 16-32 mg lunes y miércoles. Un 50% mayor los viernes (máximo 24-48 mg). Metadona dosis altas: 60-100 mg diarios. Metadona dosis bajas (grupo control): 20 mg diarios (dosis mínima eficaz según resultados de estudios previos).

El estudio constaba de 3 fases: inducción (semana 1 y 2), mantenimiento (semana 3 a 17) y disposición (semana 18 a 28). Los pacientes que se ausentaban 5 días consecutivos del calendario eran apartados del estudio. Durante la primera fase los pacientes debían acudir diariamente a consulta para recibir dosis gradualmente mayores de medicación, alcanzándose en esta fase 75 mg de acetato de levometadyl, 16 mg de buprenorfina y 60 mg de metadona. El grupo control recibió durante todo el estudio una dosis fija de 20 mg diarios. En la fase de mantenimiento los pacientes acudían tres veces por semana a consulta (lunes, miércoles y viernes) y se permitieron incrementos en las dosis a aquéllos que mostraron más de un 83% de asistencia (sin ausencias los viernes) y más de un 33% de muestras de orina positivas para opioides en la semana previa. El 80% de los pacientes que recibían AL, el 96% de los que recibían B y el 91% de los que recibían M, necesitaron incrementar dosis de tratamiento. Las dosis máximas alcanzadas fueron: 100 mg de acetato de levometadyl, 27 mg de buprenorfina, y 90 mg de metadona. El promedio de días necesario para alcanzar estas dosis máximas fue de 69, 72 y 68 días respectivamente.

Se diseñó un tratamiento de rescate doble ciego para aquéllos con pobre respuesta al tratamiento, necesitándose mostrar para ello más de un 83% de asistencia (sin ausencias los viernes) y más de un 66% de muestras de orina positivas pa-

ra opioides en las dos semanas previas. Los pacientes también debían informar del consumo ilícito de opioides y solicitar el incremento de dosis. El momento del estudio más temprano en que pudieron recibir este tratamiento fue la semana 6 para los pacientes del grupo control y la semana 13 para los restantes grupos. Los datos obtenidos después del tratamiento de rescate fueron excluidos de los análisis.

Los parámetros estimados para evaluar la eficacia de los tratamientos fueron: participación continuada en el estudio, uso ilícito de opioides, grado de abstinencia continua en el consumo de opioides y la propia información recogida al paciente sobre la frecuencia de consumo y la propia valoración del paciente de la severidad de su problema de drogadicción. Otros resultados parciales medidos fueron: porcentaje de muestras de orina positivas para cocaína, duración de la abstinencia continua en el consumo de cocaína, niveles de alcoholemia en aliento, efectos secundarios de la medicación y diferencias relacionadas con el sexo.

Para cada paciente se analizaron semanalmente los porcentajes de muestras de orina positivas mediante un análisis multinivel. La recogida de las muestras era supervisada los lunes, miércoles y viernes. Se analizaba la presencia de metabolitos de cocaína y heroína. Niveles iguales o superiores a 300 ng/ml eran positivos. Semanalmente los pacientes informaban de la frecuencia del consumo ilícito de opioides y analizados mediante un análisis multinivel. Cada cuatro semanas los pacientes valoraban la severidad de su problema de drogadicción a través de una escala de puntuación de 0 a 100. Los datos fueron analizados mediante el análisis de la varianza.

La permanencia en el estudio fue significativamente mayor en el grupo tratado con acetato de levometadyl (89 días \pm 6), buprenorfina (96 días \pm 4) y metadona a dosis altas (105 días \pm 4) con respecto al grupo control (70 días \pm 4) con una $p < 0,001$. Las diferencias encontradas entre los grupos de metadona y acetato de levometadyl también fueron significativas ($p = 0,02$) pero no las existentes entre metadona y buprenorfina (Tabla I). En conjunto, el 51% de los pacientes completaron las 17 semanas del ensayo (53% AL, 58% B, 73% M, 20% m). Las tasas de permanencia incluidos los pacientes que recibieron tratamiento de rescate fueron de 60, 64, 84 y 58% respectivamente. La abstinencia continua en el consumo ilícito de opioides medida a través del porcentaje de pacientes con al menos 12 muestras de orina consecutivas negativas fue significativamente distinta entre los grupos ($p = 0,005$), con rangos del 36% para AL al 8% para M. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al uso ilícito de opioides. Sin embargo cada grupo informó de



Tabla I

MEDIDAS DE LOS RESULTADOS SELECCIONADOS					
Medida*	Acetato de levometadyl (n=55)	Buprenorfina (n=55)	Dosis alta de metadona (n=55)	Dosis baja de metadona (n=55)	Valor de P
Resultados principales					
Permanencia en el estudio (días)					< 0,001
Media \pm SE	89 \pm 6	96 \pm 4	105 \pm 4	70 \pm 4	
95% CI	78-100	88-105	98-112	62-79	
Muestras de orina positivas para opiodes (% resultados positivos/semana)					0,005
Media \pm SE†	52 \pm 4	62 \pm 4	62 \pm 4	79 \pm 5	
95% CI	44-60	55-70	54-69	70-88	
Uso de opioides informado (nº de veces/semana)					0,002
Media \pm SE†	4 \pm 1	4 \pm 1	4 \pm 1	6 \pm 1	
95% CI	3-6	3-5	3-6	4-8	
Ž 12 muestras de orina consecutivas negativas para opioides (% de pacientes)	36	26	28	8	<0,005
Puntuación de severidad del problema de drogadicción					0,002
Media \pm SE†	35 \pm 4	34 \pm 4	38 \pm 4	53 \pm 4	
95% CI	28-43	27-42	30-45	45-60	
Resultados secundarios					
Ž 12 muestras de orina consecutivas negativas para cocaína (% de pacientes)	36	30	38	14	0,02

* CI es el intervalo de confianza.
† Medias estimadas por el método de los mínimos cuadrados y valor de P de las diferencias entre grupos que son proporcionadas a lo largo del tiempo.
‡ La puntuación del paciente sobre la severidad global de su problema de drogadicción fue medida cada 4 semanas: rango desde 0 (sin problemas) hasta 100 (la peor). Los datos presentados proceden de la última entrevista previa al abandono del estudio o a la expulsión

una reducción significativa en el uso a lo largo del tiempo. En una escala de 0 a 100, el grupo control consideró su problema de drogadicción con la puntuación de severidad más alta (media de 53). La puntuación más baja se dio en el grupo de buprenorfina (media de 34). El porcentaje de efectos secundarios fue similar entre grupos. El más común fue constipación (21%), náuseas (8%) y sequedad de boca (6%).

CONCLUSIONES

Acetato de levometadyl, buprenorfina y metadona a dosis altas son efectivas en el tratamiento de la dependencia a opioides. Se muestran más efectivas

que metadona a dosis bajas para reducir el consumo ilícito, siendo el acetato de levometadyl el que logra una mayor duración de abstinencia continua. En comparación con dosis altas de metadona, acetato de levometadyl presenta menos efectividad en términos de retención del paciente en el estudio, particularmente durante la fase de inducción, que podría explicarse en parte por el periodo más largo requerido para conseguir la dosis de mantenimiento deseada (9 días en comparación con los 5 de metadona) y en parte por el mayor refuerzo que proporciona el tratamiento diario con un agonista puro como la metadona. La buprenorfina se muestra similar a dosis altas de metadona en términos de abstinencia y similar a acetato de levometadyl en términos de retención en el estudio.

n El consumo de tabaco aumenta el riesgo de cáncer de mama en familias de alto riesgo

Couch FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrick DM, Therneau TM, Pankratz VS. Cigarette smoking increases risk for breast cancer in high-risk breast cancer families. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10: 327-32.

La mayoría de estudios epidemiológicos no han podido demostrar una asociación firme entre el tabaquismo y el cáncer de mama. Sólo se ha realizado un estudio en mujeres con predisposición genética y mostró que el tabaquismo era un factor protector.

Este es un estudio de cohortes históricas en mujeres de familias de alto riesgo, para evaluar la relación entre el cáncer de pulmón y el tabaquismo. La cohorte de familias originalmente se seleccionó a partir de una serie de 544 mujeres con cáncer que se registraron entre 1944 y 1952 en la universidad de Minnesota y se hizo un seguimiento hasta 1996. Entre 1991 y 1996 a través de entrevistas telefónicas, se preguntó acerca del hábito tabáquico y las pacientes que habían sido diagnosticadas de cáncer de mama en ese periodo y se entrevistó a hermanas, hijas, nietas y primas del caso índice.

La cohorte expuesta se definió como los miembros femeninos libres de cáncer en el momento del diagnóstico del caso índice. El seguimiento se inicia a la edad de 18 años o cuando se ha diagnosticado un caso índice en la familia, lo que sucede más tarde. Continúa en observación hasta que se diagnostica de cáncer de mama, o fallece, o termina el periodo de estudio, lo que suceda primero.

Se realizó regresión proporcional para estimar los riesgos relativos y los intervalos de confianza como medidas de asociación entre el tabaquismo y el cáncer de mama.

De las 426 familias de la cohorte, 132 presentaron al menos 3 nuevos cánceres de mama y/o de ovario en los familiares biológicos al final del periodo de seguimiento. Entre las hermanas y las hijas de estas 132 familias de alto riesgo, aquellas que habían fumado alguna vez presentaban un riesgo 2,4 veces mayor de cáncer de mama en relación con las que nunca habían fumado (95% intervalo de confianza, 1,2-5,1). No se encontró asociación entre el cáncer de mama y el tabaquismo entre sobrinas y nietas de los casos índice.

Cuando el análisis se restringió a las 35 familias de alto riesgo genético (5 cáncer de mama y/o de ovario), se vio que la asociación con el tabaco era más fuerte.

Entre las hermanas y las hijas, las fumadoras presentaron un riesgo 5,8 veces mayor que las no fumadoras (intervalo de confianza 95%, 1,4-23,9).

Entre las sobrinas y nietas el riesgo cáncer de mama aumenta en un 60% con el tabaquismo (95% intervalo de confianza, 0,8-3,2).

CONCLUSIONES

Estos resultados sugieren que el tabaquismo puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en familias con casos múltiples de cáncer de mama y de ovario, especialmente en aquellas con mayor predisposición genética.

n Evaluación de los efectos de la aspirina combinada con los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina en pacientes con enfermedad coronaria

Peterson JG, Topol EJ, Sapp SK, Young JB, Lincoff AM, Laver MS. Evaluation of the effects of aspirin combined with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease. Am J Med 2000; 109: 371-377.

El efecto beneficioso de la aspirina en pacientes con enfermedad coronaria es bien conocido. Los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) han demostrado, en ensayos randomi-

zados, reducir la mortalidad en sujetos que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM) y que posteriormente presentan clínica de insuficiencia cardiaca (IC) o fallo ventricular izquierdo asintomá-



tico, del mismo modo que previenen futuros eventos cardiovasculares. Por ello, la combinación de aspirina e IECA parece ser un régimen terapéutico útil en los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, varios estudios han sugerido que puede haber una interacción entre los IECA y la aspirina en pacientes con enfermedad coronaria; es más, que los beneficios de los IECA se atenúan cuando se usan en combinación con la aspirina.

Que exista o no una interacción entre estos dos fármacos, aún no se conoce. Como no hay estudios randomizados sobre esta cuestión, esta posibilidad debe examinarse mediante los análisis de ensayos previos de pacientes que han sobrevivido a IAM o que han sufrido intervenciones coronarias.

En este trabajo se analiza la asociación entre el uso combinado de aspirina e IECA y la mortalidad registrada en dos ensayos: ensayo GUSTO-I (que utilizaba estreptoquinasa y activador tisular del plasminógeno en pacientes con oclusión de las arterias coronarias) y ensayo EPILOG (pacientes que recibieron abciximab como inhibidor de las glucoproteínas IIb y IIIa).

Los pacientes se clasificaron en dos ensayos, ensayo GUSTO-I y ensayo EPILOG y se estratificaron según el uso de aspirina e IECA (tratamientos pautados al ser dados de alta del hospital). En el ensayo EPILOG se estudiaba sistemáticamente la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) mediante ventriculografía de contraste. Todos los pacientes de EPILOG recibían aspirina y en este ensayo se estudiaba la existencia de IAM no fatales y la mortalidad. Se utilizaron las técnicas estadísticas necesarias para estratificar a los pacientes en uno y otro grupo.

El ensayo GUSTO-I randomizado asignó aleatoriamente a 41.021 pacientes con IAM a uno de los 4 grupos de terapia trombolítica. Para el análisis se registraron datos de mortalidad a los 30 días y al año. Los pacientes que tras el IAM presentaban una disfunción VI, se excluyeron de este ensayo. Para el propósito de este estudio, los pacientes incluidos en el ensayo GUSTO-I, que habían sobrevivido a los 30 días del IAM y que no presentaban datos de fallo cardíaco congestivo en el momento del alta hospitalaria, se les siguió durante 11 meses. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

El ensayo EPILOG fue un estudio multicéntrico, randomizado a doble ciego; un ensayo que los aleatorizaba en la administración de abciximab y diferentes dosis de heparina en pacientes que habían sufrido, bien de urgencia o de manera electiva, una revascularización coronaria percutánea. Estos pacientes tenían como mínimo 21 años de edad y una lesión en las arterias coronarias de al menos un 60% de estenosis de la misma. Los pacientes con IAM o angor inestable en las primeras 24 horas tras la revascularización percutánea, fueron excluidos. Co-

mo parte del protocolo de EPILOG, todos los pacientes recibían 325 mg de aspirina 2 horas antes de cualquier procedimiento percutáneo y diariamente, posteriormente. Aunque en el ensayo GUSTO-I se recomendaba la administración de aspirina, no era obligatorio. En ambos ensayos, el uso de IECA se dejó a criterio del médico que los trataba.

El resultado fundamental para el ensayo GUSTO-I era la muerte, por cualquier causa, en el primer año de seguimiento. Para los pacientes del ensayo EPILOG además de la muerte se consideraba también la presencia de un IAM no fatal.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se construyeron para los pacientes del ensayo GUSTO-I que tomaban aspirina sólo y los pacientes que tomaban aspirina e IECA. Como había diferencias estadísticamente significativas en las características de los pacientes que recibían o no IECAs, se utilizó la multivariante proporcional de Cox para ajustar estas diferencias.

Las características de los pacientes del ensayo EPILOG dados de alta con IECAs y aspirina se compararon con aquellos pacientes que fueron dados de alta sólo con aspirina, mediante el test de la *t* de Student. La asociación del uso de IECAs con la presencia de muerte o IAM no fatal se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier, el test log-rank y el análisis proporcional de Cox.

Se emplea un análisis multivariante y estratificado para ajustar las diferencias de la línea de base de los pacientes y otras características: edad, peso, sexo, diabetes, hipertensión arterial, episodios de fallo cardíaco, infarto reciente, betabloqueo y fracción de eyección del VI.

Se estudiaron 31.622 pacientes en el ensayo GUSTO-I y 2.619 en el ensayo EPILOG.

Había 31.622 pacientes del ensayo GUSTO-I vivos a los 30 días de sufrir un IAM (que habían tratado con terapia trombolítica) y que estaban libres de fallo cardíaco clínico en el momento de alta hospitalaria. De estos pacientes, 25.923 (82%) fueron dados de alta con un tratamiento con aspirina sin IECA, 4.554 (14%) pacientes fueron dados de alta con los dos grupos de fármacos, 207 pacientes (<1%) con IECA pero no con aspirina y 938 (3%) no recibieron ninguno de estos fármacos. Concretamente los pacientes tratados con IECA tenían más factores de riesgo (con mayor frecuencia eran hipertensos conocidos o habían sufrido eventos cardiovasculares previamente, por ello la indicación terapéutica de un IECA).

En el estudio EPILOG se recogieron datos del uso de aspirina e IECA en 2.619 pacientes: 2.072 (79%) fueron tratados con aspirina y no con IECA y 547 (21%) fueron tratados con ambos fármacos. Los pacientes tratados con el uso combinado de estos fármacos tenían más factores de riesgo (entre ellos, eran diabéticos, hipertensos y de mayor

edad). Entre los pacientes del ensayo EPILOG había diferencias significativas en la determinación angiográfica de la función VI.

Hubo 615 muertes entre los pacientes del ensayo GUSTO-I y 45 muertes entre los del EPILOG, en ambos grupos durante el primer año de seguimiento.

La razón de mortalidad no ajustada fue mayor entre los pacientes tratados con la combinación de IECA más aspirina que en aquellos pacientes tratados sólo con aspirina (3,3 *versus* 1,6%, con una $p < 0,0001$ para el ensayo GUSTO-I (Fig. 1) y 3,7% *versus* 1,2%, con una $p < 0,001$ para el ensayo EPILOG (Fig. 2). Similarmente, el número de muer-

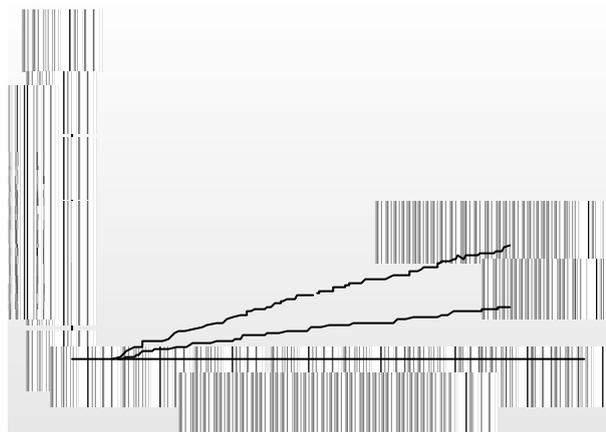


Figura 1
Curvas de Kaplan-Meier en los pacientes del ensayo GUSTO-I, según la administración o no de IECA en combinación con aspirina

tes o IAM no fatales fue más frecuente entre los pacientes del ensayo EPILOG que tomaban IECA más aspirina que en aquellos que tomaban aspirina sólo (6,3 *versus* 3,3% con una $p = 0,001$) (Fig. 2). Después de ajustar los factores de confusión, el uso combinado de aspirina e IECA se asoció a un incremento de la mortalidad en los pacientes del ensayo GUSTO-I (razón de riesgo = 2, IC 95%: 1,1 a 4,3; $p = 0,03$) comparado con los pacientes que tomaban aspirina solamente. En los pacientes del ensayo EPILOG, después de ajustar los factores clínicos y exentos de disfunción VI, la combinación de aspirina e IECA se asoció con un incremento del riesgo de muerte (razón de riesgo = 2,1, IC 95%: 1,1 a 3,8; $p = 0,02$) comparado con la aspirina solamente.

En el estudio EPILOG (que incluía como variable el grado de disfunción VI) tanto en pacientes con fracción de eyección $>45\%$, como los pacientes con fracción de eyección $<45\%$, el uso combinado de ambos fármacos se asociaba a un incremento de la razón de mortalidad (p en ambos casos estadísticamente significativa).

CONCLUSIONES

Los resultados de esta investigación sugieren que los IECA pueden reducir el efecto beneficioso de la aspirina (o viceversa) en pacientes con enfermedad isquémica del corazón. Comparada con la

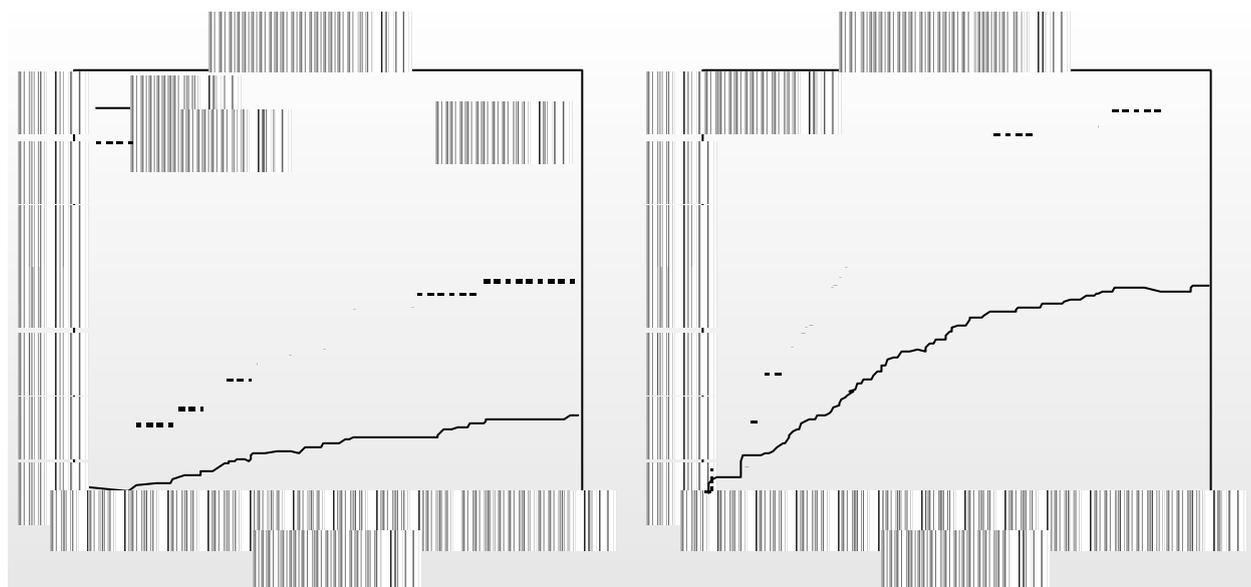


Figura 2
Curvas de Kaplan-Meier según la administración o no de IECA en combinación con aspirina en los pacientes del ensayo EPILOG sin estratificación por la función sistólica VI

aspirina sola, el tratamiento combinado con aspirina e IECA al alta de pacientes que han sufrido un evento cardiaco isquémico, se asoció con un incremento del riesgo de muerte en ambos ensayos y de muerte o IAM no fatales en el ensayo EPILOG, incluso después de ajustar los resultados según la función VI y otras características basales de los pacientes. Cuando los pacientes fueron estratificados según tuviesen o no fallo VI, los resultados del estudio eran aún más concluyentes.

Varios estudios retrospectivos han examinado la interacción entre aspirina e IECA. *The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*, un ensayo randomizado, asignó a los pacientes con fallo VI a enalapril o a placebo y registró el uso de agentes antiplaquetarios (mayoritariamente la aspirina). El efecto del enalapril en este ensayo fue significativamente diferente en aquellos pacientes que tomaban o no aspirina. Para los pacientes que no recibían aspirina, el enalapril redujo la mortalidad (riesgo relativo de 0,77), mientras que para los pacientes que recibían aspirina, el enalapril incrementó la mortalidad (riesgo relativo de 1,10). En contraste, el ensayo *Heart Outcomes Prevention Evaluation*, que incluía pacientes con función VI normal, no encontró evidencias de esta interacción.

Otro estudio donde se registra un aumento de mortalidad en pacientes tratados conjuntamente con aspirina y enalapril tras sufrir un IAM, es el CONSENSUS II (*Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II*).

Cómo los IECAs pueden afectar los efectos beneficiosos de la aspirina, aún no es conocido. Los IECAs y la aspirina parecen afectar de manera común a alguno de los mecanismos biológicos que presentan los pacientes con enfermedad coronaria. El efecto vasodilatador de los IECAs está parcialmente mediado por un incremento en los niveles de bradiquinina. La bradiquinina es un agonista para la producción de prostaglandinas (PG) vasodilatadoras, lo cual es importante en la IC. La aspirina inhibe la producción de PG al inhibir a la ciclooxigenasa (enzima responsable de su síntesis). Los estudios muestran que los efectos fisiológicos de los IECA son atenuados por la terapia adicional de aspirina. El efecto beneficioso de la aspirina en la enfermedad

isquémica radica en su capacidad de antiagregación plaquetaria. La aspirina bloquea irreversiblemente la ciclooxigenasa plaquetaria permitiendo una reducción del tromboxano angiotensina II, un potente activador de la agregación plaquetaria. La angiotensina II, además, es un agonista para la producción de tromboxano-angiotensina II por las células del endotelio vascular. Los IECA, al bloquear la producción de angiotensina II, permitirían una reducción de los niveles de tromboxano-angiotensina II a un nivel similar al que vemos con el uso de la aspirina. Con esto se sugiere, como corrobora Bauer, que los IECA podrían tener efectos antiplaquetarios. Sin embargo en el estudio llevado a cabo por este autor hay serias deficiencias metodológicas.

Las limitaciones que se encontraron en los dos ensayos presentados en este trabajo fueron las siguientes: en el estudio EPILOG todos los pacientes recibieron aspirina, haciendo que la evaluación independiente de los efectos de este fármaco fuese imposible. Tampoco pueden concluir en el estudio EPILOG que la mayor mortalidad registrada en el grupo que tomaba aspirina e IECA conjuntamente, fuese exclusivamente debido a la interacción del IECA con la aspirina (o viceversa), ya que los pacientes que tomaban IECAs tenían más factores de riesgo cardiovascular (precisamente por ello estaba indicado el IECA: hipertensión, episodios cardiovasculares previos, mala función VI, etc.).

Aunque varios estudios sugieren una interacción entre los IECA y la aspirina en pacientes con IC o enfermedad coronaria, dados los efectos beneficiosos probados de ambos fármacos y el carácter retrospectivo de esta evaluación, restringir el uso combinado de IECA y aspirina es aún prematuro.

Nota editorial

Este trabajo es prácticamente la traducción literal del original, del que se han omitido las características basales de los pacientes de ambos estudios (EPILOG Y GUSTO-I). Se ha admitido en esta sección de bibliografía comentada por el interés del tema tratado.