Niveles de tirotropina y riesgo de enfermedad coronaria fatal. El estudio HUNT

Thyrotropin Levels and Risk of Fatal Coronary Heart Disease: The HUNT Study

Asvold BO, Bjøro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Arch Intern Med. 2008;168(8):855-60.

Introducción: Estudios recientes sugieren que mantener una función tiroidea relativamente baja, pero dentro del rango clínico de normalidad, se asocia positivamente con los factores de riesgo para la enfermedad coronaria, pero no se ha establecido si esta situación se asocia a un aumento de la mortalidad coronaria.
Métodos: En un estudio poblacional de cohorte realizado en Noruega, se estudió de modo prospectivo la asociación entre los valores de tirotropina y la mortalidad coronaria en 17.311 mujeres y 8.002 varones que en el momento de reclutamiento no presentaban enfermedad tiroidea o cardiovascular ni diabetes conocida.
Resultados: Durante un seguimiento medio de 8,3 años, 228 mujeres y 182 varones fallecieron por enfermedad coronaria. De entre ellos, 192 mujeres y 164 varones mantenían valores de tirotropina dentro del rango clínico de referencia (de 0,50 a 3,5 mIU/l). Globalmente, los valores de tirotropina dentro del rango de referencia se asociaron positivamente con la mortalidad coronaria (p para la tendencia = 0,01); esta tendencia era estadísticamente significativa en mujeres (p para la tendencia = 0,005) pero no en varones. En comparación con las mujeres, en el tercio inferior del rango de referencia (valor de tirotropina de 0,50-1,4 mIU/l), los cocientes de riesgo para muerte coronaria eran de 1,41 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,02-1,96) y de 1,69 (IC del 95%, 1,14-2,52) para las mujeres en los tercios intermedio (valor de tirotropina de 1,5-2,4 mIU/l) superior (valor de tirotropina, 2,5-3,5 mIU/l), respectivamente.
Conclusiones: Los valores de tirotropina dentro del rango clínico de normalidad se asociaron positivamente de forma lineal con el riesgo de mortalidad coronaria en mujeres. Los resultados indican que la función tiroidea clínicamente normal pero relativamente baja puede aumentar el riesgo de enfermedad coronaria fatal.

COMENTARIO

El hipotiroidismo subclínico se define como la coexistencia de valores elevados de tirotropina (TSH) con valores normales de tiroxina libre (T_4L). Esta situación tiene una prevalencia elevada en la población general, con rangos habitualmente comprendidos entre el 4 y el 8%[1], según los diferentes estudios disponibles, pero en las mujeres de más de 60 años alcanza proporciones epidémicas, con prevalencias descritas en torno al 18%[1]. Aunque no se recomienda en la actualidad el cribado sistemático del hipotiroidismo subclínico en la población, la disponibilidad de la determinación analítica de tirotropina a todos los niveles de la asistencia sanitaria en nuestro medio ha convertido este diagnóstico en uno de los más frecuentes y, junto con la diabetes mellitus y la obesidad, es la causa más frecuente de la derivación de pacientes de la asistencia primaria a la asistencia especializada endocrinológica.
El término "hipotiroidismo subclínico" implica que esta situación carece de manifestaciones clínicas, pero la evidencia disponible demuestra que este no es el caso; algunos autores abogan por reemplazarlo por "hipotiroidismo oligosintomático", aunque este término no ha hecho fortuna. Múltiples síntomas se le asocian: astenia o intolerancia al esfuerzo, obesidad, depresión, bajo rendimiento intelectual y deterioro de la calidad de vida. Por otra parte, se ha demostrado que valores moderadamente elevados de tirotropina se asocian a hipertensión arterial, disfunción endotelial, deterioro del perfil lipídico y arterioesclerosis acelerada.
El tratamiento sustitutivo con levotiroxina es sencillo, de escaso coste y generalmente bien tolerado, aunque no exento de riesgos: cuando reduce los valores de tirotropina por debajo del rango normal se asocia a incidencia aumentada de fracturas y de fibrilación auricular. Su utilidad no está claramente establecida en el hipotiroidismo subclínico cuando los valores de tirotropina no superan los 10-15 mIU/l. Algunos ensayos controlados han mostrado que puede mejorar la función cognitiva, el perfil lipídico y la función ventricular izquierda, pero un metaanálisis sistemático de la Cochrane Collaboration no ha demostrado reducción de la morbilidad ni mortalidad cardiovascular o aumento de la calidad de vida con este tratamiento[1].
Los recientes hallazgos del estudio HUNT implican que una parte sustancial del riesgo coronario atribuido a la población está asociado a los valores de tirotropina, lo que es obviamente de gran relevancia; y van más allá de lo previamente conocido en dos sentidos: por una parte se extienden desde el hipotirodismo subclínico hasta valores de tirotropina plenamente normales, incluyendo los valores centrales del rango normal aceptado; por otra parte no se refieren a síntomas o a marcadores intermedios de riesgo coronario, sino al endpoint *duro por excelencia, esto es, a la mortalidad coronaria.*
Las implicaciones inmediatas de este estudio en cuanto a la terapéutica no son obvias, puesto que no existe suficiente experiencia publicada sobre tratamiento sustitutivo con levotiroxina en sujetos con tirotropina dentro del rango normal. Un sentido elemental de prudencia nos indica que es poco probable que dicho tratamiento pueda revertir esta situación de elevado riesgo coronario, ya que no parece lograrlo cuando la tirotropina sí esta elevada. En todo caso, el estudio HUNT nos fuerza a añadir los valores medios-altos de tirotropina (dentro del rango de normalidad) a la siempre creciente lista de factores de riesgo cardiovascular.

Javier Martínez

Bibliografía

1. Villar HCCE, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007, Issue 3. Art. No.: CD003419. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2.

Inicio de consumo moderado de alcohol en la edad media de la vida: eventos cardiopulmonares posteriores

Adopting Moderate Alcohol Consumption in Middle Age: Subsequent Cardiovascular Events

King DE, Mainous AG 3rd, Geesey ME. Am J Med. 2008;121:201-6.

Objetivo: El consumo moderado de alcohol forma parte de un estilo de vida saludable; sin embargo las actuales guías de práctica clínica se oponen a que se les recomiende a los abstemios de mediana edad iniciar el consumo de alcohol. El objetivo de este estudio fue evaluar si el inicio de un consumo moderado de alcohol en la edad media de la vida da como resultado una reducción del riesgo cardiovascular.
Métodos: Este estudio examinó una cohorte de adultos de edades comprendidas entre 45 y 64 años que participaron en el estudio ARIC (Riesgo de Arterioesclerosis en las Comunidades) durante un período de 10 años. El resultado primario fueron los episodios cardiovasculares mortales y no mortales.
Resultados: De un total de 7.697 participantes que no tenían historia de enfermedad cardiovascular y eran abstemios en el momento del reclutamiento, a lo largo de un período de seguimiento de 6 años un 6,0% inició un consumo moderado de alcohol (2 bebidas diarias o menos para los varones, una bebida diaria o menos para las mujeres), y un 0,4% inició un consumo de alcohol más elevado. Después de 4 años de seguimiento, los sujetos que habían iniciado un consumo moderado de alcohol tuvieron una probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular un 38% menor que la de los sujetos que habían permanecido abstemios. Esta diferencia persistió después del ajuste para los factores de riesgo demográficos y cardiovasculares (*odds ratio:* 0,62; intervalo de confianza del 95%, 0,40-0,95). No hubo diferencia en la mortalidad total entre los nuevos bebedores y los abstemios persistentes (*odds ratio:* 0,71; intervalo de confianza del 95%, 0,31-1,64).
Conclusión: Los sujetos que inician el consumo de alcohol en la edad media de la vida raramente lo hacen en cantidades superiores a las recomendadas. Los que comienzan un consumo alcohólico moderado experimentan un beneficio relativamente precoz con incidencias más bajas de enfermedad cardiovascular, sin cambios en la mortalidad pasados 4 años.

COMENTARIO

El vino es el más antiguo de los medicamentos conocidos por la humanidad, y para muchos sigue siendo el mejor. Hace ya más de 100 años que el patólogo Richard C. Cabot estableció la relación inversa entre consumo de vino y la arterioesclerosis, y en la actualidad la evidencia acumulada sobre los efectos cardioprotectores del consumo moderado de alcohol es abrumadora. Pero ningún medicamento es inocuo y obviamente tampoco lo es el alcohol. Actualmente las guías terapéuticas recomiendan que no se aconseje el consumo de alcohol a los pacientes abstemios con el objetivo de mejorar su salud cardiovascular, pero esta recomendación podría estar basada en una sobreestimación de los riesgos más que en una consideración objetiva del conjunto de la evidencia disponible.
ARIC es un ambicioso estudio iniciado en 1987 que reclutó a casi 16.000 sujetos de 4 comunidades norteamericanas con el fin de estudiar la etiología, la epidemiología y la historia natural de la enfermedad arterioesclerótica. Hasta la fecha ha dado lugar a más de 500 publicaciones. El presente artículo publicado en el American Journal of Medicine *en marzo de 2008 por un grupo liderado por el profesor Dana King, de Charleston (Carolina del Sur) aporta evidencias muy relevantes para la controversia sobre el inicio del consumo de alcohol.*
Los pacientes que iniciaron un consumo de alcohol moderado redujeron en un 38% su riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, independientemente de su edad, sexo, índice de masa corporal y la presencia de hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus. Este efecto fue considerablemente más positivo en los que consumieron solamente vino (reducción de riesgo del 68%) que en los que tomaron cerveza o licores (reducción de riesgo del 21%). Se observó un marcado incremento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y no hubo aumento de la presión arterial. Sólo uno de cada 250 sujetos inició un consumo de alcohol superior al recomendado.
Un punto débil de este estudio es el tiempo limitado de seguimiento, que como consecuencia no ha alcanzado un poder estadístico suficiente para poder demostrar una reducción significativa de la mortalidad total, aunque el riesgo relativo de muerte se redujo considerablemente (29%) y no parece plausible atribuir este resultado al azar. Por el mismo motivo, tampoco pudo demostrarse una reducción significativa de la mortalidad por cáncer, aunque existe abundante evidencia de que el consumo moderado de alcohol también reduce notablemente este riesgo. Otras limitaciones del estudio son su carácter no aleatorizado y la probable presencia de múltiples variables desconocidas de confusión, aunque los resultados se han ajustado estadísticamente para una larga lista de estas posibles variables. Además, es bien conocido que la estimación del consumo de alcohol por los propios sujetos es una fuente de error sistemática. Por otra parte, hay que resaltar que, aunque se han realizado muchos estudios epidemiológicos en consumidores habituales de alcohol, existía muy poca información disponible acerca de los efectos del ini-

cio de dicho consumo sobre el riesgo cardiovascular en sujetos de mediana edad.
Este subestudio del ARIC aporta argumentos a favor de recomendar el consumo moderado de alcohol (y muy especialmente vino) en sujetos de edad intermedia con riesgo cardiovascular elevado, puesto que este riesgo parece reducirse intensamente en un tiempo relativamente corto. Por supuesto esta recomendación no puede ser indiscriminada. Debería considerarse de forma cuidadosamente individualizada y, obviamente, nunca en sujetos con historia de alcoholismo, depresión, ulcus gastroduodenal y otras patologías susceptibles de empeorar con el consumo de alcohol.
Todos los fármacos tienen efectos indeseables y no por ello dejamos de utilizarlos. No podemos exigirles una seguridad absoluta, sino un cociente beneficio/riesgo adecuado. Tal vez esté llegando el momento de considerar de igual manera el consumo moderado de alcohol, aunque desearíamos disponer de estudios aleatorizados, con una estimación objetiva del consumo de alcohol y un tiempo de seguimiento más prolongado.

Javier Martínez

Cribado de microalbuminuria en pacientes con hipertensión: recomendaciones para la práctica clínica

Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice

Volpe M. Int J Clin Pract. 2008;62:97-108.

Introducción: Las correlaciones entre las patologías renal y cardiovascular (CV) están bien caracterizadas en la enfermedad renal o cardíaca avanzada, pero están definidas con menos claridad en las fases incipientes. La microalbuminuria, además de ser un signo precoz de daño renal, se encuentra con frecuencia en los pacientes con hipertensión esencial, lo que sugiere que puede reflejar alteraciones vasculares incipientes.
Evidencias en la literatura: Los estudios publicados han mostrado que incluso valores muy bajos de microalbuminuria correlacionan fuertemente con el riesgo CV: tasas de excreción de albúmina tan bajas como 4,8 mg/min, muy por debajo del umbral de microalbuminuria definido en las actuales guías de práctica clínica, se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad CV y cerebrovascular, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo. La presencia de microalbuminuria es un indicador de disfunción endotelial y del desarrollo de arterioesclerosis, y predice daño de órganos diana, episodios cardio o cerebrovasculares y muerte.
Aspectos clínicos: Disponemos de tests para el cribado de la microalbuminuria que son sensibles, fiables y accesibles. Las actuales guías de práctica clínica europeas y norteamericanas recomiendan el cribado anual en los pacientes diabéticos, y donde sea posible también en los hipertensos no diabéticos. La identificación precoz de los pacientes de alto riesgo a través de la detección de la microalbuminuria permite la instauración de un tratamiento agresivo con la finalidad de retardar la progresión de la enfermedad.
Implicaciones terapéuticas: Para el tratamiento de los pacientes hipertensos con microalbuminuria se recomiendan los agentes antihipertensivos bloqueadores de la angiotensina II, independientemente de la presencia de diabetes y/o nefropatía incipiente o manifiesta. El tratamiento con bloqueadores del receptor de la angiotensina II proporciona una reducción efectiva de la microalbuminuria y de la presión arterial, así como una prevención a largo plazo de los episodios CV más allá de la reducción de la presión arterial. Además, los estudios farmacoeconómicos han demostrado que estos beneficios a largo plazo resultan en una carga sustancialmente inferior para los recursos del sistema sanitario.

COMENTARIO

Desde la introducción de los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) en la terapia antihipertensiva hace 2 décadas, se ha generalizado el cribado de la microalbuminuria en los pacientes diabéticos y ha mejorado su tratamiento terapéutico, pero no se ha generalizado el cribado y tratamiento en los pacientes hipertensos o de alto riesgo cardiovascular no diabéticos. Un sondeo reciente demuestra que los conocimientos y actitudes sobre microalbuminuria de gran parte de la clase médica necesitan una puesta al día. La mayoría de los participantes consideró que: a) *su cribado está indicado en los pacientes con diabetes (y tal vez en nefropatías específicas) pero no en otras situaciones de riesgo cardiovascular;* b) *que los valores de albuminuria inferiores a 20 mg/min (o 30 mg/día) son normales y no se asocian a riesgo cardiovascular aumentado, y* c) *que el interés fundamental del cribado es prevenir la progresión de la nefropatía, pero no los episodios cardiovasculares.*
De aquí la importancia del excelente artículo publicado por el profesor Massimo Volpe de la Universidad de Roma en el número de enero de 2008 de International Journal of Clinical Practice. *Se trata de una revisión sucinta y amena (pero no exhaustiva) de las principales evidencias disponibles sobre las conexiones entre microalbuminuria, hipertensión y enfermedad cardiovascular, con énfasis en los aspectos prácticos diagnósticos (uso de la microalbuminuria como un marcador sensible y precoz del daño vascular) y terapéuticos (revisión de la evidencia disponible para la óptima selección del tratamiento). Aporta datos muy sólidos a favor de la generalización del cribado y tratamiento de la microalbuminuria en pacientes no dia-*

béticos con hipertensión o riesgo cardiovascular elevado.
En efecto, la microalbuminuria es muy frecuente en los pacientes hipertensos esenciales (especialmente los peor controlados) con prevalencias de entre el 30 y el 40%, comparables a las observadas en pacientes diabéticos; también se observan prevalencias elevadas en otros grupos de riesgo como los obesos, los fumadores, los hipercolesterolémicos, los pacientes con síndrome metabólico, PCR elevada, hipertrofia ventricular izquierda y fallo ventricular izquierdo. Por otra parte, la microalbuminuria no es sólo el marcador de un daño renal incipiente que nos advierte de una posible progresión a una nefropatía clínica; es fundamentalmente un marcador de disfunción endotelial, inflamación y oxidación crónica, daño vascular y arterioesclerosis acelerada, y ha demostrado ser un potente predictor de episodios cardiovasculares y de muerte.
El umbral convencional para la microalbuminuria (20 mg/min) se estableció basándose en la media aritmética más 2 desviaciones estándar en una población supuestamente sana, pero la evidencia acumulada demuestra que es un valor excesivamente elevado; existe un aumento continuo de riesgo (tanto cardiovascular como renal) a partir de valores mucho más bajos, y no deberíamos considerar normales los valores superiores a 5 mg/min.
Por último, el profesor Volpe revisa la evidencia disponible sobre el tratamiento de la microalbuminuria, con énfasis sobre los fármacos antihipertensivos. Existe un enorme número de ensayos sobre la evolución de la nefropatía, y en general los descensos tensionales siempre se asocian con evolución más favorable, pero los bloqueantes del sistema renina-angiotensina muestran un valor añadido. Por otra parte, grandes ensayos como LIFE han demostrado que el control de la albuminuria mediante bloqueo del sistema renina-angiotensina se asocia fuertemente a la reducción del riesgo de episodios cardiovasculares, independientemente de la disminución tensional alcanzada. Este hallazgo convierte a la microalbuminuria (a partir de la cifra mencionada de 5 mg/min) en una diana terapéutica de primer orden.
En resumen, este artículo es una brillante actualización sobre microalbuminuria, centrada en la hipertensión y el daño vascular más que en la diabetes y la nefropatía. Su punto más débil es el énfasis en el tratamiento con ARA-II en detrimento de los IECA, cuando el conjunto de la evidencia demuestra que la eficacia de éstos es semejante, aunque su tolerancia es inferior.

Javier Martínez