



ATEROMA

BOLETIN OFICIAL DE LA SOLAT Y DE LA SILAT BAJO LA RESPONSABILIDAD DE LA ASOCIACION BOLIVIANA DE ATEROESCLEROSIS

Diciembre 2014

samcordovaroca@yahoo.com.ar • secordovaroca@gmail.com

Volumen 11 N°4

Autoridades de la SOLAT 2013-2015

Presidente

Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia

Vicepresidente

Dr. Francisco Fonseca Brasil

Secretario

Dr. Alejandro Yenes Chile

Tesorerera

Dra. Clara Pérez Colombia

Coordinadora Región Sur

Dra. Rosana Gambogi Uruguay

Coordinador Región Centro

Dr. Walter Maceda Perú

Coordinador Región Norte

Dr. David Montalvo México

Fiscal

Dr. Samuel Córdova-Roca Bolivia

Director Ejecutivo

Dr. Iván Darío Sierra Colombia

Comité Ex Presidentes

Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia

Dr. Jorge E. Torres Uruguay

Dr. José Emilio Fernández-Britto Cuba

Dr. José Benigno Peñaloza Perú

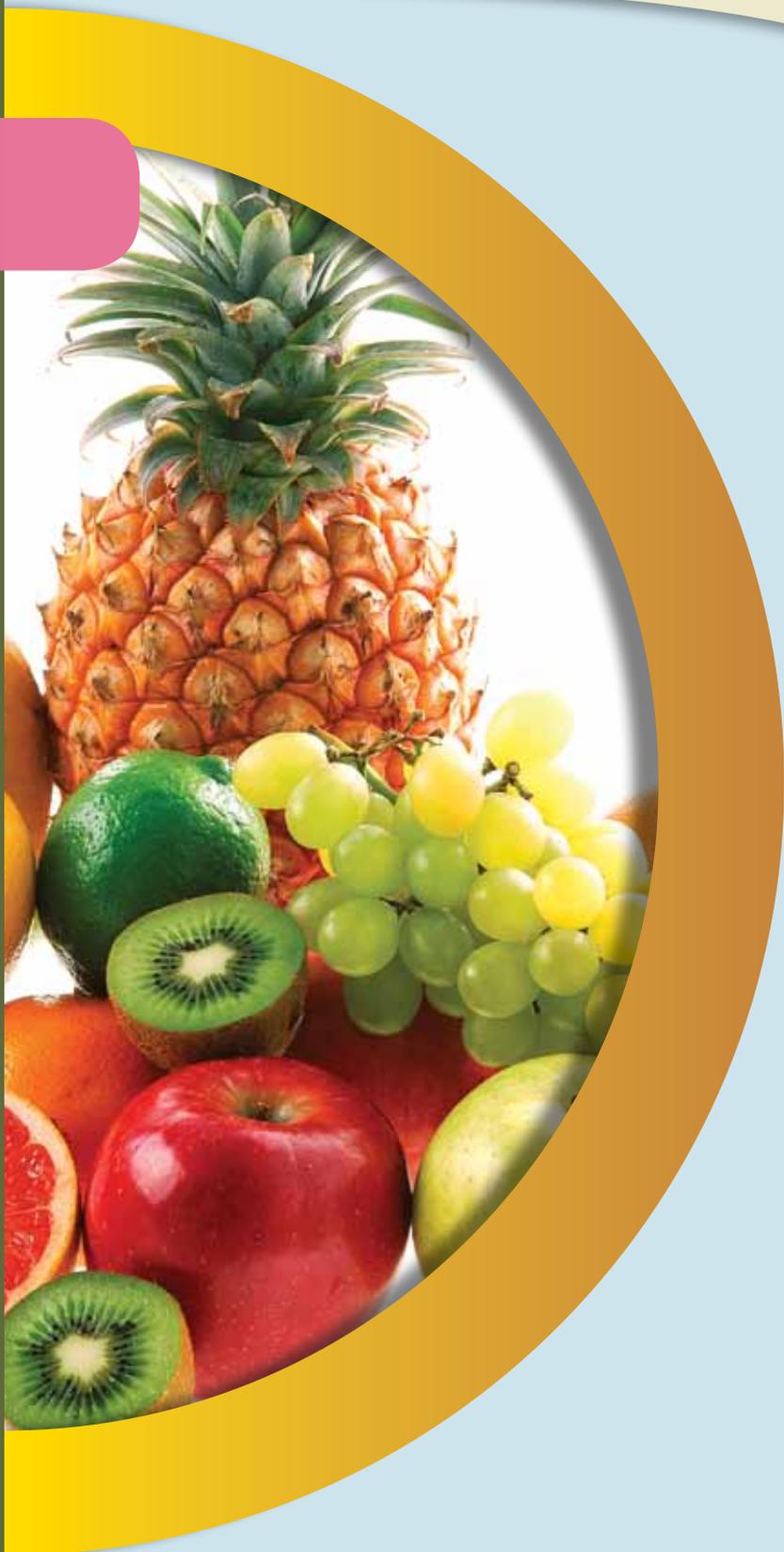
Dra. Silvia Lissman Uruguay

Dr. Manlio Blanco México

Dr. Hermes Xavier Brasil

Dr. Jorge Solano López Paraguay

Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia





¿Diabetes Mellitus Gestacional: Debemos cambiar el término de “enfermedad No transmisible?”

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el 8.3% de adultos en el mundo tiene diabetes (382 millones de personas) y serán 592 millones (10.1%) en el año 2035, de los cuales se prevé que haya un aumento en 60% de los casos en América del Sur y América Central (Región SACA). Hay 24 millones de personas con diabetes en toda la región y cada segundo muere una persona con diabetes

En nuestros países, el mayor número de personas con DM (20-79 años) son: Brasil (11.9 millones), Colombia (2.1), Argentina (1.6), Chile (1.2), Venezuela (1.2) y la prevalencia se ha incrementado especialmente en: Puerto Rico: 12.98%, Nicaragua: 12.45%, República Dominicana: 11.35%, Guatemala: 10.87%, El Salvador: 10.5%. Se estima que en toda la región SACA, permanecen sin diagnosticarse el 25% de los casos.

Si bien vamos hacia la prosperidad económica (en ingresos medios), hay disminución de la actividad física y malos hábitos de alimentación, con aumento de la obesidad en su conjunto. A ello se suma que la población de más de 65 años es mayor al 10% en Argentina, Chile, Cuba, Puerto Rico y Uruguay y menor del 5% en Bolivia, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Paraguay (menos de 15 años: 30%). Se trata de una población joven, en etapa reproductiva en la que se está presentando la DM en etapas cada vez más tempranas de la vida, aún en niños y de manera especial durante el embarazo (diabetes gestacional).

La OMS, reconoce que en los estadios de la historia natural de la DM, podemos y debemos hacer prevención primaria en la vida intrauterina y es el embarazo una excelente oportunidad para de alguna manera frenar la epidemia de DM. Debemos buscar diabetes gestacional (DG) en el 100% de gestantes, porque todo embarazo es potencialmente diabetogénico, por las normales características metabólicas inherentes al mismo y si encontramos DG, debemos intervenir prontamente con un adecuado programa de educación.

Debemos reducir la frecuencia inmediata de complicaciones obstétricas y perinatales (preeclampsia, polihidramnios, macrosomía, malformaciones congénitas, etc), pero lo que es aún más importante, podríamos frenar la aparición de DM en la vida futura de dichas gestantes y de sus hijos. El seguimiento de O'Sullivan a las mujeres con DG evidenció aparición de DM en un 50% a los 28 años, pero Metzger y Kjos, a los 5 años encontraron 50% y 54% respectivamente de aparición de DM, en población con características étnicas muy parecidas a nuestra población. Las gestantes con DG, son un grupo de riesgo para desarrollar DM y la educación y la modificación de los estilos de vida son intervenciones seguras que pueden modificar el riesgo

Visto de esta manera, el medio ambiente (materno) y externo influyen sobre la aparición de la enfermedad y transmiten características y riesgos. La enfermedad materna se transmite al producto y tanto la madre como el recién nacido tienen el riesgo de ser diabéticos en el futuro.

Recientemente la OMS, publicó “Los criterios diagnósticos y clasificación de la hiperglicemia detectada durante la gestación” (WHO/NMH/MND/13.2), donde se da importancia al estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO) y a los criterios de corte diagnóstico de la *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* y aunque el estudio HAPO fue hecho en más de 23,000 gestantes en todo el mundo, no fueron consideradas nuestras gestantes para la investigación, por lo que aún queda por validar dichos criterios en nuestros países.

Más allá de la metodología empleada, es una realidad que debemos hacer el descarte de DG lo más pronto posible durante el embarazo, incluso en el primer trimestre, especialmente si la gestante tiene factores de riesgo y así tratar de frenar la programación metabólica de la obesidad, las dislipidemias, enfermedad coronaria y la diabetes.

La hipótesis de Barker (de la programación temprana de las enfermedades), dejó de ser una suposición y es ya una terrible realidad.

Dra. Gloria Larrabure Torrealva
Médico Endocrinóloga-Perinatóloga.
Lima, Perú

RESÚMENES

Dosis altas de estatinas y riesgo de diabetes	3
Remisión de diabetes tipo 2.....	3
Vitamina D y diabetes.....	4
Prediabetes y riesgo de cáncer	4
Edulcorantes y riesgo de diabetes	5
Tiazidas y riesgo de eventos en adultos mayores	5
Eficacia de monoterapia con tiazidas en hipertensión	5
Clortalidona vs hidroclorotiazida y aparición de gota	6
Hipertensión arterial resistente y comorbilidades.....	6
Hipertensión arterial resistente y adipocinas	7
Beneficio de Aspirina en Prevención Primaria: Meta-análisis	9

Resúmenes de Presentaciones en el 42º Congreso Nacional de Medicina Interna. Reunión SUDEAT-SOLAT

El reto del control de las enfermedades no transmisibles.....	8
Hipertensión Arterial... las guías actuales, nos guían?.....	9
Variabilidad Glucémica: ¿Es Importante?	10
Diabetes tipo 2: Alternativas Terapéuticas Actuales	11
Diferencias entre las estatinas: Aspectos farmacocinéticos y eventos adversos.....	12
El Papel de la Inmunidad Innata y Adaptativa en la Evolución de la Enfermedad Coronaria	13

Resúmenes de Presentaciones en las Jornadas Latinoamericanas de Medicina Interna. “Homenaje al Prof. Dr. Miguel Falasco”

Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires	
Sulfonilureas (SU): Estado actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.....	14
Fibratos: estado actual en el tratamiento de las dislipidemias	15
Como disminuir el riesgo cardiovascular residual?	16
Nuevas Guías para tratar los síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del ST	17
AHA: IMPROVE-IT Prueba que la Ezetimiba da beneficios. “Menor es Mejor”	18
AHA: Aspirina a Dosis Bajas Falla en Prevención Primaria	19
Acciones para enfrentar el sobrepeso y sus consecuencias	
Organización Panamericana de la Salud aprobó Plan de Acción Regional para evitar la Obesidad Infantil	20
Consumo de alimentos y bebidas ultra-procesados en América Latina: Tendencias, impacto en obesidad e implicaciones de política pública.....	21
In Memoriam: Dr. Mario Zubiato Toledo (1924 - 2014).....	22
Nuestra Actividad.....	23

CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)
Dr. Eduardo Aranda Torrelio
Dra. Karina Chavarria
Dr. Rubén Peredo

Dosis altas de estatinas y riesgo de diabetes

Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB y col., for the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. **Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases** *BMJ* 2014; 348:g3244 doi: 10.1136/bmj.g3244 (Published 29 May 2014)

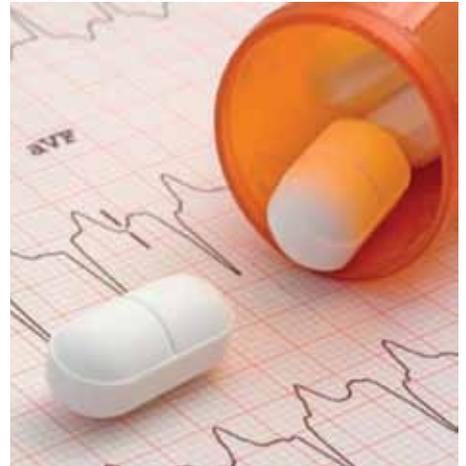
El objetivo era evaluar el aumento progresivo de la diabetes de nueva aparición con las estatinas de mayor potencia en comparación con aquellas de menor potencia cuando se utilizan para la prevención secundaria.

Se utilizaron datos de ocho estudios de cohorte poblacionales y un meta-análisis. Participaron 136, 966 pacientes de > 40 años de edad recién tratados con estatinas entre el 1 de enero de 1997 y 31 de marzo de 2011.

Se evaluó la hospitalización por diabetes de reciente aparición, o una prescripción para insulina o un antidiabético oral. En los primeros dos años de uso regular de estatinas, se ob-

servó un aumento significativo en el riesgo de diabetes de nueva aparición con estatinas de potencia mayor en comparación con los agentes de menor potencia (RR 1.15, 95% intervalo de confianza 1.5 a 1.26). El aumento del riesgo parece ser mayor en los primeros cuatro meses de uso (RR 1.26, 1.07 a 1.47).

En conclusión, el uso de estatinas de potencia mayor se asocia con un aumento moderado en el riesgo de diabetes de nueva aparición en comparación con aquellas de menor potencia en los pacientes tratados para prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Los médicos deben tener presente este riesgo al prescribir esas estatinas en pacientes de prevención secundaria.



Remisión de diabetes tipo 2 en adultos

Karter AJ, Nundy S, Parker MM, Moffet HH, Huang ES. **Incidence of Remission in Adults With Type 2 Diabetes: The Diabetes & Aging Study** *Diabetes Care* September 2014, DOI: 10.2337/14-0874

El objetivo era estimar la incidencia de remisión de diabetes en adultos con diabetes tipo 2 (DM) no tratados con cirugía bariátrica e identificar las variables asociadas con la remisión.

Cuantificaron la incidencia de la remisión de DM y examinaron su correlación entre 122,781 adultos con DM en un sistema integrado de salud. La remisión se expresó por la ausencia de resultados con terapia con drogas y fue definida como sigue: 1) parcial; al menos un año de hiperglicemia subdiabética (Hb A1c 5.7-6.4%) 2) completa; al menos un año de normoglicemia (Hb A1c <5.7%); y 3) prolongada: remisión completa por al menos cinco años.

La incidencia de remisiones/100 personas/año, con CI 95%, parcial, completa o prolongada fue de 2.8 (2.6 – 2.9), 0.24 (0.20 – 0.28), y 0.04 (0.01 – 0.06), respectivamente. La incidencia acumulada a 7 años de remisión parcial, completa o prolongada fue de 1.47% (1.40 – 1.54%), 0.14% (0.12 – 0.16%) y 0.007% (0.003 – 0.020%), respectivamente. La incidencia acumulada a 7 años de alcanzar cualquier remisión fue de 1.60% en la cohorte total (1.53 – 1.68%) y 4.6% en el subgrupo con DM de reciente comienzo (<2 años desde el diagnóstico) (4.3 – 4.9%).

En conclusión, la remisión de DM ocurre sin cirugía bariátrica, pero es muy rara.




COLMIBE[®]
atorvastatina + ezetimibe

SINERGIA TERAPÉUTICA

MAYOR EFICACIA CON MENOS EFECTOS ADVERSOS

Más beneficios, más razones...

Lipifien[®]
ATORVASTATINA 10-20 mg



...para mantener el equilibrio

Vitamina D y diabetes

Ye Z, Sharp SJ, Burgess S, Scott RA, Imamura F, Langenberg C y col. InterAct Consortium, y col. **Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study** *thelancet.com/diabetes-endocrinology*. Published online October 1, 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70184-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70184-6)



Las concentraciones circulantes bajas de 25-hidroxyvitamina D (25[OH]D), un marcador de estado de vitamina D, están asociadas con un riesgo incrementado de diabetes tipo 2 (DM), pero si ello es casual no está aclarado. El objetivo fue estimar la asociación de la causalidad entre la concentración de 25 (OH) D y el riesgo de DM con un enfoque de aleatorización mendeliana.

Utilizaron varias fuentes de datos de poblaciones de ascendencia europea, incluyendo los casos y no casos de DM, realizaron un análisis de aleatorización mendeliana usando polimorfismos de nucleótido único (SNP) entre o cerca de cuatro genes relacionados con la síntesis y el metabolismo de 25 (OH) D: *DHCR7* (relacionado con la síntesis de vitamina D), *CYP2R1* (25-hidroxilación hepática), *DBP* (también conocido como GC; transporte), y *CYP24A1* (catabolismo). Evaluaron cada SNP para una asociación con la concentración 25 (OH) D circulante (5,449 no casos, dos estudios), riesgo de DM (28,144 casos, 76, 344 no casos; cinco estudios), y

rasgos de glucemia (concentraciones de glucosa en ayunas, glucosa 2-h, insulina en ayunas, y HbA1c; 46,368 no casos; estudio del consorcio). Combinaron estas asociaciones en un análisis al azar mendeliano basado en la probabilidad para estimar la misma causal de la concentración de 25 (OH) D con DM y los rasgos de glucemia, y los compararon con los datos de un meta-análisis estudios observacionales (8,492 casos, 89,698 no casos; 22 estudios) que evaluaron la asociación entre la 25 (OH) D y la diabetes tipo 2.

Los cuatro SNPs estuvieron asociados con concentraciones de 25 (OH) D ($p < 10^{-6}$). El odds ratio (OR) sin factores de confusión derivados de la aleatorización mendeliana para la DM era 0.93 (95% CI 0.77-1.13, $p = 0.46$) por 25.0 nmol / L (1SD) menor de la concentración 25(OH)D. El correspondiente (potencialmente confundido) riesgo relativo de meta-análisis de datos de estudios observacionales fue de 1.22 (1.16-1.29, $p = 3.5 \times 10^{-14}$). Las estimaciones de la asignación al azar mendeliana derivados para los estudio glucémicos no fueron significativas ($p > 0.25$).

En conclusión, la asociación entre la concentración de 25 (OH) D y la DM es poco probable que sea causal. Los esfuerzos para aumentar las concentraciones de 25 (OH) D podrían no reducir el riesgo de diabetes tipo 2 como cabría esperar sobre la base de la evidencia observacional. Estos hallazgos justifican futuras investigaciones para identificar los factores causales que podrían aumentar la concentración de 25 (OH) D y también reducir el riesgo de diabetes tipo 2. ■

Prediabetes y riesgo de cáncer

Huang Y, Cai X, Qiu M, Chen P, Tang H, Hu Y y col. **Prediabetes and the risk of cancer: a meta-analysis** *Diabetologia* 2014; 57:2261–2269

Los resultados de estudios de cohorte prospectivos de prediabetes (alteración de la glucosa en ayunas y / o intolerancia a la glucosa) y riesgo de cáncer son controvertidos. Realizaron un metanálisis para evaluar el riesgo de cáncer asociado con glucosa alterada en ayunas y la tolerancia anormal a la glucosa.

Obtuvieron datos de 891,426 participantes a partir de 16 estudios de cohorte prospectivos. La prediabetes se asoció en general con un riesgo mayor de cáncer (RR 1.15; IC 95% 1.06, 1.23).

Los resultados fueron consistentes a través del punto final de cáncer, la edad, la duración del seguimiento y la etnia. No hubo diferencia significativa para el riesgo de cáncer con diferentes definiciones de prediabetes. En un análisis de sitio específico de cáncer, la prediabetes se asoció significativamente con un riesgo mayor de cáncer del estómago / colorectal, hígado, páncreas, mama y endometrio (todos $p < 0.05$), pero no se asoció con el cáncer de bronquios / pulmón, próstata, ovario, riñón o vejiga. Los riesgos de sitio específico de cáncer fueron significativamente diferentes ($p = 0.01$) y fueron más altos para el cáncer de hígado, de endometrio y de estómago/colorectal.

Los autores concluyen que en general, la prediabetes se asoció con un riesgo incrementado de cáncer, especialmente de hígado, endometrio y estómago / colorectal. ■

Edulcorantes y riesgo de diabetes

Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapiro G, Thaiss CA, Maza O y col., **Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota** *Nature* 2014;514:181-6.

Los edulcorantes artificiales no calóricos (NAS) están entre los aditivos de alimentos más utilizados en todo el mundo, regularmente consumidos al igual por individuos delgados y obesos. El consumo de NAS se considera seguro y beneficioso debido a su bajo contenido calórico, aun soportando datos científicos escasos y controvertidos.

Los autores demuestran que el consumo de formulaciones NAS comúnmente usadas lleva al desarrollo de intolerancia a la glucosa a través de la inducción de alteraciones de composición y funcionales de la microbiota intestinal. Estos efectos metabólicos deletéreos mediados por el NAS están abrogados por el tratamiento con antibióticos, y son totalmente transferibles a los ratones libres de gérmenes sobre trasplante fecal de configuración; microbiotas de ratones que consumen NAS, o de microbiota incubada anaeróticamente en la presencia de NAS. Identificaron vías metabólicas microbianas alteradas por NAS que están vinculadas a la susceptibilidad del huésped a la enfermedad metabólica, y demostraron similar disbiosis inducida por NAS e intolerancia a la glucosa en humanos sanos.

En conjunto, estos resultados ligan el consumo de NAS, la disbiosis y las alteraciones metabólicas, por lo tanto llaman a una reevaluación del uso masivo de NAS. ■



Tiazidas y riesgo de eventos en adultos mayores

Makam AN, Boscardin WJ, Miao Y, Steinman MA. **Risk of thiazide-induced metabolic adverse events in older adults.** *J Am Geriatr Soc.* 2014 Jun;62(6):1039-45. doi: 10.1111/jgs.12839. Epub 2014 May 13.

El objetivo del ensayo fue evaluar el riesgo y predictores de eventos adversos inducidos por las tiazidas en adultos mayores multimórbidos en entorno clínico real.

Es un estudio de cohorte observacional con datos del Nacional Veterans Affaire del 2007 al 2008. Participaron veteranos de 65 años o mayores con prescripción reciente de una tiazida (N = 1,060) en comparación con los no usuarios de medicamentos antihipertensivos (N = 1.060).

El resultado primario fue un compuesto de efectos adversos (EA) metabólicos caracterizados por un sodio menor de 135 mEq / L, potasio inferior a 3,5 mEq / L, o una disminución en la tasa estimada de filtración glomerular (TFG) de más del 25% de la tasa basal. Los resultados secundarios incluyeron efectos adversos severos (sodio <130 mEq / L, potasio <3.0 mEq / L, o una disminución de la TFG de más del 50%).

Durante los 9 meses de seguimiento, el 14.3% de los nuevos usuarios de tiazidas desarrolló un EA, en comparación con el 6.0% de los no usuarios (número necesario para dañar (NND) 12.95%, intervalo de confianza del 95% (IC) = 9-17, P <0.001); 1.8% de los nuevos usuarios desarrolló un EA grave, frente al 0.6% de los no usuarios (NND = 82, P = 0.008), y el 3.8% de los nuevos usuarios tuvo una visita al servicio de urgencias u hospitalización con un EA, en comparación con 2.0% de los no usuarios (NND = 56, P = 0.02). El riesgo de EAs no varió según la edad, pero teniendo cinco o más comorbilidades se asoció con 3.0 veces las probabilidades (IC 95% = 1.4 a 6.2) de desarrollar un EA como tener una comorbilidad (hipertensión). Los valores de sodio y potasio basales no medidos o normales bajo estaban entre los más fuertes predictores de hiponatremia e hipopotasemia, respectivamente. Sólo el 42% de los usuarios de tiazidas tenían monitoreo de laboratorio dentro de 90 días después de iniciado su uso.

En conclusión, los EA inducidos por tiazídicos son comunes en los adultos mayores. Se debe prestar mayor atención a las posibles complicaciones en la prescripción de tiazidas a los adultos mayores, incluida la vigilancia de laboratorio más estrecha antes y después del inicio de las tiazidas.

Eficacia de monoterapia con tiazidas en hipertensión

Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. **Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 29;5:CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular modificable. Aunque se establece que las tiazidas en dosis bajas reducen la mortalidad, así como la morbilidad cardiovascular, el efecto relacionado con sus dosis en la disminución de la presión arterial (PA) no se ha sometido a una rigurosa revisión sistemática. No se sabe si los fármacos individuales dentro de la clase de diuréticos tiazídicos difieren en sus efectos reductores de la presión arterial y los efectos adversos.

El objetivo fue determinar la disminución relacionada con la dosis en la PA sistólica y / o diastólica debido a los diuréticos tiazídicos en comparación con control de placebo en el tratamiento de pacientes con hipertensión primaria. Los resultados secundarios incluyeron los eventos adversos relacionados con la dosis que conducen a su retiro del paciente y los efectos

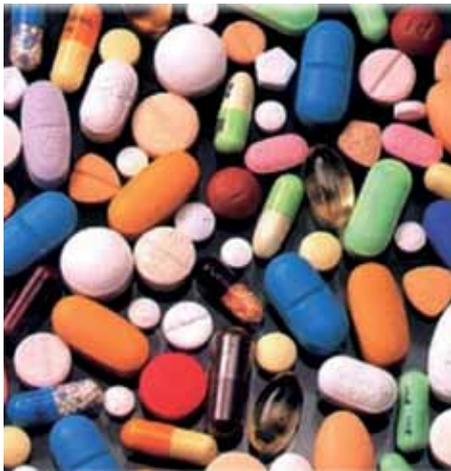
bioquímicos adversos sobre el potasio sérico, ácido úrico, creatinina, glucosa y lípidos.

Se incluyeron estudios controlados aleatorios (ECA) doble ciego, que comparaban monoterapia con tiazida a dosis fija con placebo con una duración de 3 a 12 semanas en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión primaria.

Se analizaron 60 ensayos aleatorizados, doble ciego que evaluaron la eficacia del descenso de PA relacionada con la dosis de seis diuréticos tiazídicos diferentes en 11, 282 participantes tratados con una duración media de ocho semanas. La edad media de los participantes fue de 55 años y la PA basal fue 158/99 mmHg. Se disponía de datos sobre la eficacia de bajar la PA para hidroclorotiazida, clortalidona e indapamida.

En 33 ensayos con una PA basal de 155/100 mmHg, la hidroclorotiazida (HCTZ) disminuyó la PA basada en la dosis, con dosis de 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg y 50 mg / día para bajar la PA en comparación con el placebo por 4 mm de Hg (95% IC: 2 a 6, evidencia de calidad moderada) / 2 mmHg (IC del 95%: 1 a 4, evidencia de calidad moderada), 6 mmHg (IC del 95%: 5 a 7, evidencia de alta calidad) / 3 mmHg (IC del 95%: 3 a 4, evidencia de alta calidad), 8 mmHg (IC del 95%: 7 a 9, evidencia de alta calidad) / 3 mmHg (IC del 95%: 3 a 4, evidencia de alta calidad) y 11 mmHg (IC del 95% de 6 a 15, de baja calidad de evidencia) / 5 mmHg (IC del 95%: 3 a 7, la evidencia de baja calidad), respectivamente.

La comparación directa de dosis no mostró evidencia de dosis dependencia para disminuir la PA para cualquiera de las otras tiazidas de



los datos de los estudios disponibles: bendrofluazida, clortalidona, ciclopentiazida, metolazona o indapamida. En siete ensayos con una PA inicial de 163 / 88 mmHg, la clortalidona a dosis de 12,5 mg a 75 mg / día redujo la PA promedio en comparación con el placebo por 12,0 mmHg (IC del 95%: 10 a 14, evidencia de baja calidad) / 4 mmHg (IC del 95%: 3 a 5, baja calidad de evidencia). En 10 ensayos con

una PA inicial de 161/98 mmHg, la indapamida a dosis de 1,0 mg a 5,0 mg / día redujo la PA en comparación con el placebo en 9 mmHg (IC del 95%: 7 a 10, evidencia de baja calidad) / 4 mmHg (IC del 95%: 3 a 5, evidencia de baja calidad). Se juzgó el efecto reductor de la PA máximo de los diferentes tiazidas ser similar.

En general, las tiazidas reducen la PA promedio en comparación con el placebo en 9 mmHg (IC del 95%: 9 a 10, evidencia de alta calidad) / 4 mmHg (IC del 95%: 3 a 4, evidencia de alta calidad). Las tiazidas como clase farmacológica tienen un efecto mayor sobre la PA sistólica que sobre la PA diastólica, por lo tanto, las tiazidas reducen la presión del pulso en 4 a 6 mmHg, una cifra que es superior a los 3 mmHg observados con los IECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) e inhibidores de la renina, y los 2 mmHg visto con bloqueadores beta no selectivos.

Esto se basa en una comparación indirecta informal de los resultados observados en otras revisiones Cochrane sobre los IECA, ARA-II y los inhibidores de la renina en comparación con placebo, que utiliza criterios de inclusión / exclusión similares a las del presente revisión.

Las tiazidas disminuyen el potasio, aumentan el ácido úrico, el colesterol total y los triglicéridos. Estos efectos fueron relacionados a la dosis y eran menores con la hidroclorotiazida. La clortalidona aumentó la glucemia, pero la evidencia no era clara para otras tiazidas.

Los autores concluyen, que esta revisión sistemática muestra que la HCTZ tiene un efecto reductor de la PA relacionada con la dosis. El efecto promedio de disminuir la PA durante en el rango de dosis de 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg y 50 mg / día es 4/2 mmHg, 6/3 mmHg, 8/3 mmHg y 11/5 mmHg, respectivamente. Para otros fármacos tiazídicos, las dosis más bajas estudiadas redujeron la PA al máximo y dosis más altas no bajaron más. Debido al mayor efecto sobre la PA sistólica que sobre la diastólica, las tiazidas inducen menor presión de pulso de 4 a 6 mmHg. Esta cifra supera la media de reducción de la presión del pulso de 3 mmHg conseguida por los IECA, ARA-II y los inhibidores de la renina, y la reducción de 2 mmHg de presión de pulso con betabloqueantes no selectivos, como se muestra en otras revisiones Cochrane, que comparó estas clases de fármacos antihipertensivos con placebo y utilizó criterios similares de inclusión / exclusión. ■

Clortalidona vs hidroclorotiazida y aparición de gota

Wilson L, Ghushchyan V, Allen R, Nair K, Saseen JJ. **Comparison of New-Onset Gout in Adults Prescribed Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide for Hypertension.** *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(Suppl 4): e28-e29

Este estudio evaluó el riesgo de gota de nueva aparición tras la prescripción de la hidroclorotiazida (HCTZ) en comparación con clortalidona (CTD). El resultado sugiere que los pacientes prescritos con CTD para la hipertensión tienen un riesgo similar de desarrollar gota de nueva aparición en comparación con pacientes con prescripción de dosis similares de HCTZ.

Este análisis de cohorte retrospectivo utiliza datos administrativos de 2000-2012 para identificar a los pacientes entre 18 y 89 años con hipertensión que se les prescribió CTD o HCTZ. Los pacientes fueron excluidos si tenían un diagnóstico previo de gota, condiciones o datos de prescripción de medicamentos que alteran el riesgo de gota, o si cam-

biaban entre estos dos diuréticos. Un total de 1,011 pacientes prescritos con CTD fueron emparejados con 2,022 pacientes con prescripción HCTZ basados en la edad, sexo, e indicador de enfermedad crónica.

La gota de nueva aparición se produjo en el 17 de 1,011 (1,68%) pacientes en el grupo de CTD y en 26 de 2,022 (1,29%) pacientes en el grupo HCTZ (P = 0.27). El número de días hasta la primera aparición de la gota era 183,6 días y 152,7 días en los grupos de CTD y HCTZ, respectivamente (P = 0.39). La dosis diaria media fue de 22.7 mg de CTD y 24.3 mg de HCTZ, y la media de la dosis de ambos CTD y HCTZ fue 25 mg en el momento de aparición de la gota.

Hipertensión arterial resistente y comorbilidades

Acharya T, Tringali S, Singh M, Huang J. **Resistant Hypertension and Associated Comorbidities in a Veterans Affairs Population.** *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16: 741-745.

La hipertensión resistente (HAR) está poco estudiada y su prevalencia varía con las poblaciones de estudio. Los autores trataron de determinar su prevalencia y su asociación con ciertas condiciones de comorbilidad en un estudio transversal utilizando los datos demográficos y clínicos de 17,466 pacientes.

En general, la prevalencia de HAR fue del 9% y el 13% de todos los pacientes hipertensos que reunieron criterios para HAR. Después de ajustar por variables de confusión, la HAR estuvo significativamente asociada con la mayor edad (odds ratio [OR] = 1.007), mayor índice de masa corporal (OR, 1.04), score de Fra-

mingham (OR, 1.14), y enfermedad arterial coronaria coexistente, accidente cerebrovascular / ataque isquémico transitorio, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, disfunción eréctil, y síndrome metabólico (OR, 1.3, 1.32, 1.29, 2.88, 2.13, 1.2, 1.12 y 1.2, respectivamente; todos P < 0.05).

Los resultados muestran una compleja interacción de ciertas condiciones comórbidas entre los pacientes con HAR y sugieren la necesidad de intervenciones multifacéticas en esta población de alto riesgo para prevenir eventos cardiovasculares.



Hipertensión arterial resistente y adipocinas

de Faria AP, Modolo R, Fontana V, Moreno H. **Adipokines: Novel Players in Resistant Hypertension.** *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2014;16:754-759.

La hipertensión resistente (HAR) es una enfermedad multifactorial, con frecuencia asociada a la obesidad y que se caracteriza por una presión arterial por encima de la meta (140/90 mm Hg) a pesar del uso concomitante de tres fármacos antihipertensivos de diferentes clases.

Los mecanismos de la hipertensión relacionada con la obesidad incluyen, entre otros, el exceso de aldosterona y de adipocinas inflamatorias, que han demostrado un papel significativo en la



patogénesis del síndrome metabólico y de la HAR. Esta revisión tiene como objetivo resumir los estudios recientes sobre el papel de la adipocinas: leptina, resistina y la adiponectina en la fisiopatología de la HAR y el daño de órgano blanco asociado con esta condición. La desregulación de los niveles de adipocinas ha sido asociada con características clínicas con frecuencia reconocidas en la HAR tales como la diabetes, la hiperactividad de los sistemas simpático y renina-angiotensina-aldosterona así como daño renal y vascular.

Estrategias para regular las adipocinas pueden ser prometedoras para el manejo de la HAR y algunas implicaciones clínicas deben ser consideradas cuando tratamos a pacientes con HAR no controlada y controlada.

Beneficio de Aspirina en Prevención Primaria: Meta-análisis

Manling Xie, Zhilei Shan, Yan Zhang, Sijing Chen, Wei Yang, Wei Bao y col.
Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Subgroup Analysis by Sex and Diabetes Status PLOS ONE | www.plosone.org October 2014 | Volume 9 | Issue 10 | e90286

Este estudio tiene por objetivo evaluar los beneficios y riesgos de la aspirina en la prevención primaria de enfermedad cardiovascular (ECV) y determinar si los efectos varían por sexo y diabetes.

Realizaron búsquedas en Medline, Embase y bases de datos de Cochrane de ensayos controlados aleatorios que compararon los efectos de la aspirina con placebo o control en personas sin enfermedad cardiovascular preexistente. Dos investigadores extrajeron de forma independiente los datos y evaluaron la calidad del estudio. Para el análisis utilizaron Stata versión 12.

Se eligieron 14 estudios (107,686 pacientes). La aspirina se asoció con reducciones en los principales eventos cardiovasculares (riesgo relativo, 0.90; IC 95%, 0.85-0.95), infarto de miocardio (0.86; 0.75-0.93), ictus isquémico (0.86; 0.75-0.98) y mortalidad por cualquier causa (0.94; 0.89-0.99). Hubo un aumento en el ictus hemorrágico (1.34; 1.01-1.79) y en hemorragia mayor (1.55; 1.35-1.78) con la aspirina. El número necesario a tratar para prevenir un evento CV durante un seguimiento medio de 6.8 años fue 284. En comparación, el número necesario para dañar o causar una hemorragia grave es

299. En los análisis de subgrupos, los resultados agrupados mostraron una reducción del infarto miocárdico entre los hombres (0.71; 0.59-0.85) y el ictus isquémico en las mujeres (0.77; 0.63-0.93). El uso de aspirina se asoció con una reducción (0.65; 0.51-0.82) en el infarto de miocardio entre los hombres diabéticos. En los análisis de meta-regresión, los resultados sugieren que la terapia con aspirina podría estar asociada con una disminución en ictus entre las mujeres diabéticas y una disminución de IM entre los hombres diabéticos y las reducciones de riesgo alcanzadas con dosis bajas (75 mg / día) eran tan grandes como las obtenidas con dosis más altas (650 mg / día).

Los autores concluyen que el uso de dosis bajas de aspirina fue beneficioso para la prevención primaria de las ECV y la decisión relativa a un régimen de aspirina debe hacerse sobre una base individual del paciente. Los efectos de la terapia con aspirina variaron según el sexo y el estado de diabetes. Un beneficio claro de la aspirina en la prevención primaria de las ECV en las personas con diabetes necesita más ensayos.



El ARA-II más eficaz,
ahora potenciado



ILTUXAM®
Olmesartán y amlodipina

PRESENTACIONES:

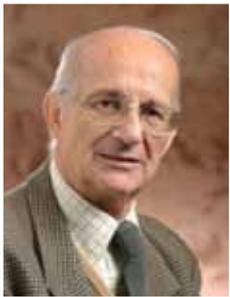
- **ILTUXAM®** 20 mg / 5 mg
- **ILTUXAM®** 40 mg / 5 mg
- **ILTUXAM®** 40 mg / 10 mg

Protección
CombinaXión
para sus pacientes

en
1 solo comprimido

Resúmenes de Presentaciones en el 42º Congreso Nacional de Medicina Interna. Reunión SUDEAT-SOLAT

23 a 26 de septiembre 2014 - Montevideo, Uruguay



El reto del control de las enfermedades no transmisibles

Prof. Em. Dr. Jorge Torres Calvete

Presidente del Colegio Médico de Uruguay. Ex-presidente de la SOLAT.

I. El control de las enfermedades no transmisibles (ECNT) constituye uno de los problemas de salud prioritarios en el mundo actual.

Dentro de ellas se incluyen la **ateroesclerosis, diabetes, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, alcoholismo** y en el momento actual **desórdenes mentales, inhabilidades, violencias e injurias no intencionales**.

II. **La magnitud del problema** es por: 1) **La cuantía de la mortalidad:** el total de muertes en el mundo en reportes recientes es de 58 millones anuales. De ellas 35 millones son por enfermedades no transmisibles, 28 millones suceden en países en desarrollo y lo relevante es que podrían ser prevenidas 14 millones. Son el 80 % de las muertes en países de bajo desarrollo, 46% de ellas en edad prematura. En Uruguay la situación es similar a otros países, constituyendo al año 2008 el 60.8% entre todas las causas de mortalidad. 2) **El impacto socio-económico:** en lo macroeconómico se calcula que el costo de atención de enfermos vasculares y diabetes reducen entre el 1% y el 5% el PBI en países desarrollados. Por otra parte todos conocemos el impacto de estos enfermos en la economía familiar.

III. Si tomamos dentro de ellas la aterosclerosis (ATE) señalamos que: a) La comprobación de factores de riesgo (**FR**) que modifican la evolución de la **ATE**, a partir de los estudios de Framingham, ha sido uno de los conocimientos más impactantes del siglo pasado. A partir de allí se reconocieron como FR mayores: diabetes, hipertensión arterial, dislipidemias, tabaquismo; ultimamente directa o indirectamente la obesidad. Lo relevante de estos FR son sus altas cifras de prevalencia. En Uruguay: hipertensión (30%), dislipidemias (20-30%), tabaquismo (33%), disglucemias (5.5%), sedentarismo (30%) y obesidad (20%).

IV. Ante estas evidencias **los médicos impulsamos medidas de prevención primaria y secundaria**. Generamos para su estudio y difusión las sociedades científicas, revistas, libros, congresos y consensos nacionales e internacionales. Por otra parte progresamos

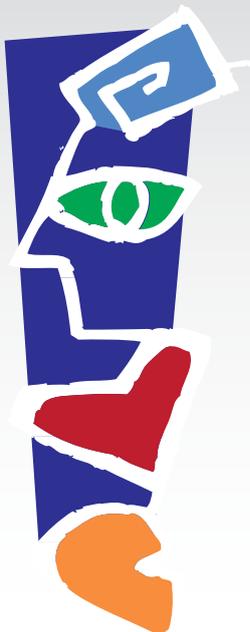
hacia una visión integral de los FR, dado que lo habitual es que se sumen en un mismo paciente. En Uruguay los adultos entre 45 y 64 años, el 63% presentan FR cardiovascular. Esto dio lugar a una estratificación de riesgo, tablas, etc.

V. Durante éstos años las evidencias mostraron la **importancia fundamental en la prevención de la ATE los cambios de estilo de vida**.

El ejemplo más relevante en nuestro país ha sido lo sucedido tras el decreto de prohibición de fumar en espacios cerrados (seguido de otras resoluciones), que mostró un descenso de la prevalencia del tabaquismo del 33% al 24%. Subraya las ventajas de esta prohibición el descenso de las admisiones por infarto de miocardio en dicho período. Todos los trabajos científicos revelan la importancia de reducir el consumo de sal, de comida rica en grasas y de azúcar y el combate a la obesidad y al sedentarismo.

VI. **No obstante, prescribir un tratamiento al paciente no garantiza el éxito**. Los resultados del EUROASPIRE I, II, III, IV no fueron siempre alentadores. Por otra parte los datos de la OMS muestran una tendencia evolutiva incrementando de las ECNT en los próximos años.

VII. Todo lo anterior ha llevado a una preocupación internacional sobre el tema. La WHO realizó en Moscú en abril de 2011, una primera Conferencia Ministerial Mundial sobre ECNT. En septiembre del mismo año la ONU realizó una Cumbre de Alto Nivel sobre el problema. En mayo de 2013 la WHO promueve en la 66ª World Health Assembly una propuesta de trabajo a la que Uruguay se adhiere. Sin entrar en detalles se sustentará el trabajo en Estrategias de Prevención y Control de ECNT a través de acciones de FR, político gubernamentales, de los equipos de salud, de la comunidad y de la industria farmacéutica y alimentaria. Con objetivos a cumplir en los próximos años. La propuesta del Programa Global incluye un fuerte monitoreo de las acciones. Creemos que estamos encontrando el camino ante el reto de las ECNT.



ILTUX[®]HCT
Olmesartán/HCT

ProteXión bien entendida

Hipertensión Arterial...las guías actuales, nos guían?

Prof. Em. Dr. Samuel Córdova Roca

Past presidente de la SOLAT. Jefe Servicio Medicina I-Cardiología del Hospital de Clínicas. La Paz, Bolivia



Comenzando por la clasificación de la presión arterial (PA) en adultos, el JNC7 propone el concepto de prehipertensión que no es aceptado por las guías de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión, que mantienen la clasificación del JNC6 considerando PA óptima, PA normal y normal alta.

Consideremos solo dos situaciones, PA del adulto mayor y PA en los pacientes con diabetes

PA del adulto mayor

El JNC8 en su primera recomendación plantea que en la población general **de ≥ 60 años**, iniciar el tratamiento farmacológico para reducir la PA con una presión arterial sistólica (PAS) de 150 mm Hg o mayor, o con una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o mayor, y tratar hasta **una meta de PAS menor de 150 mm Hg y una meta de PAD menor de 90 mm Hg**.

La PA y el riesgo de mortalidad son diferentes en el **anciano entrenado vs el frágil**. En el anciano frágil una PAD por debajo de 70 mmHg es de mayor riesgo que una PAD de 90 mmHg, a diferencia de lo que ocurre en el sujeto entrenado donde una PAD de 90 mmHg es de mayor riesgo que 70 mmHg.

El estudio HYVET mostró que bajar la presión arterial de pacientes hipertensos de más de 80 años de edad está asociado con reducciones en mortalidad total y tasa de eventos cardiovasculares.

Los beneficios del tratamiento antihipertensivo en adultos mayores con hipertensión sistólica aislada (HSA) son evidentes al disminuir todos los puntos finales CV, ictus fatal y no fatal, infarto de miocardio (**SHEP, SYST-EUR, SYST-CHINA**)

El estudio **FEVER** mostró efectos benéficos de la reducción de la PAS < 140 mmHg en pacientes mayores de 65 años.

Menor es mejor para ictus pero no para todo. En efecto, cuando vemos las tasas de efectos adversos, son casi el triple en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el grupo estándar, que era significativamente mayor (**ACCORD**).

En los pacientes mayores con hipertensión sistólica aislada, bajando la **PAS en 10 mm Hg y la PAD en 4 mm Hg** se redujo el riesgo de ictus e infarto de miocardio en **30% y 23%**, respectivamente. En pacientes con hipertensión diastólica predominante, los beneficios correspondientes se producen **con 5-6 mm Hg de disminución de la PAD** con reducción del riesgo de **38% y 16%** respectivamente.

Presión Arterial Óptima en el Anciano. Qué dicen las Guías?

- Guías ACCF/AHA 2011 sugieren un blanco de PA $< 140/90$ mmHg en personas entre 65-79 años y una PAS de 140-145 mmHg si tolera en personas de 80 años y mayores es razonable.
- Las guías ESH/ESC 2013 sugieren que en hipertensos ancianos con menos o sobre 80 años con PAS ≥ 160 mmHg es recomendable reducir la PAS entre 150 y 140 mmHg. Sin embargo en personas aptas < 80 años los valores de PAS < 140 mmHg pueden considerarse, mientras que en población anciana frágil las metas de PAS deberán adaptarse a la tolerabilidad individual.
- JNC-8 2013 recomiendan en la población general de ≥ 60 años, iniciar el tratamiento farmacológico para reducir la PA con una PAS de 150 mm Hg o mayor, o con una PAD de 90 mm Hg o mayor, y tratar hasta una

meta de PAS menor de 150 mm Hg y una meta de PAD menor de 90 mm Hg

-Las guías prácticas para el manejo de la hipertensión recomiendan "... Algunos estudios recientes sugieren que en personas de 80 años o mayores, alcanzar una PAS de < 150 mm Hg está asociada con una fuerte protección cardiovascular y de ictus y por eso un blanco de **$< 150/90$ mmHg** se recomienda ahora para pacientes en este grupo de edad..."

El reciente the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (**REGARDS**) study. genera una hipótesis que para todos los pacientes > 55 años el nivel recomendado de PAS deberá ser **< 140 mmHg** con valores óptimos posiblemente entre 120-139 mmHg. El tratamiento de la hipertensión intensivo (PA < 120 mmHg) deberá ser tema de futuras investigaciones.

Los resultados del recientemente publicado estudio **INVEST = IN**ternational **VE**rapamil SR Trandolapril **ST**udy, muestra que los pacientes que alcanzaron una PAS < 140 mm Hg tuvieron la tasa más baja de resultado primario, mortalidad cardiovascular y accidente cerebrovascular fatal y no fatal en comparación con los grupos con PAS ≥ 140 mm Hg.

PA en el paciente con diabetes

La recomendación 5 del JNC8 indica: En la población general con ≥ 18 años y con diabetes, iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo para reducir la PAS que sea \geq a 140 mm Hg y la PAD que sea \geq a 90 mm Hg, y tratar hasta una meta de **< 140 mm Hg y de < 90 mm Hg** respectivamente

Cuál es la meta de presión arterial y terapia inicial en enfermedad renal o diabetes para reducir el riesgo CV? Durante más de 10 años el blanco de PA recomendado era **$< 130/80$ mmHg**, la ADA el año 2013 plantea una meta de $< 140/80$ mmHg.

En varios estudios se ha mostrado que un blanco de una PAS en la diabetes entre 130-135 mm Hg es usualmente óptimo, recomendando individualizar la atención al paciente. Si el paciente tiene un mayor riesgo de ictus, el objetivo debería ser **120 mmHg**, si no debe ser de 130 a 135 mmHg.

Todos los fármacos antihipertensivos son iguales?

La recomendación 6 del JNC8 expresa que en la población general, incluyendo a los diabéticos, el tratamiento inicial debe incluir un diurético tipo tiazida, un bloqueador de los canales de calcio (BCC), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA).

Sin embargo, un meta-análisis (*BMJ* 2013) demuestra los efectos **renoprotectores y la superioridad de los IECA** en pacientes con diabetes y también los efectos dañinos de los bloqueadores β .

Otro meta-análisis (*JAMA* 2014) concluye que los **IECA reducen la mortalidad total, la muerte CV y los eventos CV mayores en pacientes con DM**, mientras que los ARA II no tienen beneficio sobre estos resultados. Los IECA deberán ser considerados como terapia de primera línea para limitar el exceso de morbilidad y mortalidad en esta población.

Consideran que las guías en el manejo de la hipertensión... nos guían??



Variabilidad Glucémica: ¿Es Importante?

Dr. Alejandro Díaz Bernier
Presidente de la SOLAT Barranquilla, Colombia.

Se define variabilidad glucémica al comportamiento glucémico en tiempo con eventos hipoglucémicos, excursiones de glucosa postprandiales y/o fluctuaciones menores en los niveles de glucosa en sangre. Los niveles glucémicos en individuos no diabéticos permanecen dentro de un rango limitado a lo largo de 24 horas, variabilidad que se incrementa en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 con fluctuaciones excesivas en el mismo paciente o en otro diferente con un mismo valor de **A1c**.

Existen controversias en el tema de la variabilidad glucémica y sus efectos clínicos, ya que para su estudio ideal e importancia clínica se necesitaría efectuar en 9,000 pacientes con un seguimiento de 10 años. Se consideran los métodos más aceptados el Sistema de Monitorización Continua de la Glucosa (CGMS) que nos mide desde la media de los niveles de glucosa en sangre pasando por desviación de los niveles en sangre, y el más aceptado en variabilidad, la Amplitud Media de las Excursiones Glucémicas (MAGE), sin embargo existe un pobre consenso acerca de cual es la mejor medida de la variabilidad glucémica. Al igual la etiopatogenia considerada como clave en la variabilidad glucémica es el estrés oxidativo involucrado también en las complicaciones crónicas.

EVIDENCIAS CLÍNICAS:

En relación a DM tipo 1 en el **estudio DCCT**, la inestabilidad glucémica no fue un predictor de complicaciones crónicas microvasculares (*Diabetes Care* 2006), pero la medida de la glucosa diaria con hiperglucemias pre y post prandial son predictores de enfermedad coronaria en la misma cohorte (*Diabetología* 2008); sin embargo solo se considera el verdadero predictor de complicaciones crónicas la inestabilidad de la HbA1c en la misma cohorte de pacientes (*Diabetes Care* 2008). En relación a la DM tipo 2 en el estudio de **Taichung Diabetes** la variación en función del tiempo de la glucosa plasmática en ayunas es un fuerte predictor de mortalidad por toda causa y específica, lo que se ratifica en el estudio Verona en Diabetes donde la variabilidad de la glucosa de ayunas en diferentes grupos con una tasa de supervivencia a 10 años está relacionada con mortalidad CV., al igual también relacionan la variabilidad glucémica como predictor de mortalidad hospitalaria independiente en pacientes críticamente enfermos en UCI.

Lo anterior entra en contradicción con otros estudios o ensayos en DM tipo 2 que han investigado las excursiones glucémicas postprandiales como riesgo de eventos CV, para el **STOP-NIDDM** con una relación de variabilidad positiva en prevención primaria. En estudios como el **HEART2D** y **NAVIGATOR** en prevención secundaria su relación fue negativa para dicha variabilidad, sin embargo en un análisis post-hoc del estudio **HEART2D** en pacientes de edad avanzada y de mayor duración de la enfermedad se encontró una relación positiva de la variabilidad de glucosa postprandial con riesgo CV. En relación a las hiperglucemias postprandiales y su incidencia a microangiopatía en pacientes con DM

tipo 2 se consideran estas excursiones un importante predictor para dichas lesiones al igual como causa de dolor neuropático donde su estabilidad repercute en mejoría del dolor. También existe relación entre la variabilidad glucémica y la frecuencia de hipoglucemia asintomática en personas con DM 2.

EN RELACIÓN A LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS:

También son contradictorios sus diseños y resultados, siendo el estudio Marfella y col. el primero en comparar las fluctuaciones agudas de la glucosa en 24 horas en pacientes con DM 2, se evaluó un grupo de 20 pacientes con vildagliptina 50 mg dos veces al día vs 18 pacientes con Sitagliptina 100 mg una vez al día en pacientes no controlados con metformina, a los 3 meses con monitoreo de glucosa se evaluaron las fluctuaciones de glucosa (MAGE), adicionalmente niveles de GLP-1, glucagón, insulina y HbA1c. Como resultado en el grupo de vildagliptina la variabilidad de los niveles de glucosa medidos por MAGE su amplitud fue mucho menor (-40) que la sitagliptina (-20) y un aumento sostenido en los niveles de GLP-1 y niveles menores de glucagón en el grupo de vildagliptina. Lo anterior podría entrever la mejoría del estrés oxidativo ante menor variabilidad e insinuar el uso de los Inhibidores de DPP-4 no solo como reductores de HbA1c si no también evitar las fluctuaciones agudas diarias de la glucosa.

En el **estudio Optima**, multicéntrico, prospectivo, abierto y aleatorizado realizado en 30 pacientes con DM tipo 2 durante 8 semanas con HbA1c entre 6,5% - 8% e IMC: 32; todos con fracaso al uso de metformina como monoterapia y divididos en dos grupos, uno con 14 pacientes tomando vildagliptina 50 mg bid vs pacientes tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, evaluados con CGMS de 24 horas antes y después del tratamiento. Los resultados de variabilidad glucémica fueron similares en ambos grupos. Ambos grupos de tratamiento experimentaron una reducción significativa en la desviación estándar en su amplitud de las excursiones glucémicas (MAGE) desde la línea base, P = 0,02, para sitagliptina y vildagliptina para P = 0:03. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas entre los grupos para la desviación estándar de la glucemia de 24 horas (P = 0,61) o MODD (P = 0,89) en las 8 semanas. En conclusión, la variabilidad glucémica entre sitagliptina y vildagliptina mostró resultados similares.

CONCLUSIÓN:

Finalmente se considera la variabilidad glucémica no como una propiedad variante específica de un fármaco, si no como la falta de un patrón alimenticio y de actividad física integral y perenne en el tratamiento, que permita predecir mejores resultados sin excursiones y ajustados a la reserva insulínica del paciente. Hoy se considera la relevancia clínica de la variabilidad glucémica en los pacientes con DM 2 como desconocida y no existe consenso ya sea postprandial o de ayuno, y solo los niveles de HbA1c están relacionados con eventos clínicos y es el patrón establecido como criterio de control.

¿Alguna vez **imaginó, soñó y esperó** algo más?

NABILA[®]
Algo más que un
 β -Bloqueante



Diabetes tipo 2: Alternativas Terapéuticas Actuales

Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza
Presidente pasado de la ALAD. Bogotá, Colombia



Para el tratamiento farmacológico de la Diabetes tipo 2 disponemos actualmente de:

- Hipoglucemiantes orales
- Antihiperoglucemiantes orales
- Análogos y agonistas de GLP1
- Insulina (Convencionales y Análogos)

Hasta hace una década como hipoglucemiantes orales disponíamos de: sulfonilureas y metiglinidas, en la familia de antihiperoglucemiantes las biguanidas (metformina), inhibidores de las alfa glucosidasas intestinales (acarbose) y tiazolidindionas (pioglitazona) e Insulinas humanas convencionales (rápida, intermedia y mezclas).

En la última década se han agregados los incretinomiméticos y los inhibidores del transporte de sodio glucosa a nivel renal.

Es bien conocido que entre los factores determinantes de la concentración plasmática de glucosa están:

- Absorción intestinal de glucosa (la acarbose retrasa la velocidad de absorción)
- Producción hepática de glucosa (la metformina inhibe la producción hepática de glucosa, los incretinomimeticos también disminuyen la producción hepática de glucosa)
- Transporte periférico de glucosa (la pioglitazona aumenta la captación periférica de glucosa)
- Producción de insulina por las células beta del páncreas (las sulfonilureas, meglitinidas e incretinomimeticos estimulan la secreción de insulina) y
- Reabsorción tubular de glucosa en el riñón (los inhibidores del transporte de glucosa sodio en el riñón disminuyen la reabsorción)

INCRETINAS

En este grupo hay dos familias: análogos o agonistas de GLP1 (glucagón-like peptide 1) y los Inhibidores de DPP4 (dipeptidyl peptidase 4).

EFFECTO INCRETINA

Sabemos que el nivel de secreción de insulina es mayor cuando la glucosa se toma por vía oral que cuando se inyecta por vía parenteral y esto se debe a la secreción por parte de la mucosa gastrointestinal de GLP1, el cual tiene las siguientes funciones:

- Estimular la secreción de insulina por las células beta
- Inhibir la secreción de glucagon por las células alfa
- Disminución del vaciamiento gástrico y
- Disminución del apetito

El GLP1 tiene una vida media corta, alrededor de 2 minutos, es degradado rápidamente por un complejo multienzimático denominado dipeptidilpeptidasa quedando inactivo. Para aumentar los niveles y acción de GLP1 tenemos dos alternativas, inhibir la enzima dipeptidilpeptidasa 4 o hacer análogos o agonistas de GLP1 resistentes a la degradación por la dipeptidilpeptidasa 4.

Actualmente disponemos de los siguientes análogos y agonistas de GLP1:

- Exenatide
- Exenatide de acción prolongada
- Liraglutide
- Lixisenatide
- Albiglutide y
- Taspoglutide

Los cuatro primeros están en el mercado de casi todos los países de Latinoamérica, se utilizan por vía subcutánea y una limitante importante para su uso ha sido su alto costo.

Dentro de los inhibidores de DPP4 tenemos:

- Sitagliptina
- Vildagliptina
- Saxagliptina
- Linagliptina y
- Alogliptina

Los cuatro primeros están en casi todos los países de Latinoamérica, se toman por vía oral y su costo es mucho menor que los análogos o agonistas de GLP1, lo cual ha determinado un aumento en su utilización.

INHIBIDORES DEL TRANSPORTE TUBULAR DE GLUCOSA Y SODIO A NIVEL RENAL

El riñón juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa, con un filtrado glomerular normal de 125 mL por minuto en una hora se filtra 7,5 L y en 24 horas serían 180 L; con un promedio normal de glucemia de 100 mg/dL se filtrarían 180 g por día de glucosa. El túbulo contorneado proximal del riñón tiene una capacidad máxima de transporte de glucosa de 220 mg por minuto, es decir, una capacidad de 320 g por día, lo cual determina que toda la glucosa que se filtra se reabsorbe. Existe dos transportadores de glucosa sodio que se abreviaban como SGLT1 y SGLT2, este último es el encargado de reabsorber el 90% de toda la glucosa que se filtra. El conocimiento de este mecanismo ha permitido sintetizar inhibidores específicos de estos transportadores, fundamentalmente del SGLT2.

Existen actualmente los siguientes inhibidores de SGLT2:

- Dapagliflozina
- Canagliflozina
- Empagliflozina
- Ipragliflozina
- Sergliflozina
- Remogliflozina

Los dos primeros ya están en el mercado de varios países de Latinoamérica.

Ventajas

- Mejora el control glucémico
- Pérdida de peso
- Bajo riesgo de hipoglucemia y
- Disminución de la presión arterial

Preocupaciones

- Poliuria
- Alteraciones electrolíticas
- Infecciones bacterianas genitourinarias
- Infecciones genitales por hongos
- Neoplasias malignas



Diferencias entre las estatinas: Aspectos farmacocinéticos y eventos adversos

Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Vice-presidente de SOLAT. Professor Livre Docente e Chefe do Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

ELO ENTRE COLESTEROL E MORTALIDADE CORONÁRIA

Um grande estudo observacional, envolvendo 900,000 indivíduos, claramente mostrou que a cada aumento de colesterol total em todas as faixas etárias examinadas (desde 40-49 anos até 80-89 anos) ocorre paralelo aumento de mortalidade por doença coronária. Por outro lado, com base em metanálises com estatinas, em estudos randomizados, duplo-cegos e controlados, observou-se que a redução de 1 mmol/L de LDL-colesterol (39 mg/dL) se associa não apenas com diminuição de vários desfechos cardiovasculares, mas também da mortalidade cardiovascular e das mortes por todas as causas, sem nenhuma evidência de eventos adversos, mesmo em longo prazo. Metanálises mais recentes também mostraram que quanto maior a redução de LDL-colesterol e maior o risco cardiovascular estimado, tanto maior o benefício absoluto, tanto para desfechos cardiovasculares, como de mortes evitadas. Assim, doses mais efetivas de estatinas foram propostas para se alcançar maior benefício clínico, entretanto, a tolerabilidade das estatinas pode variar, principalmente por aspectos relacionados com sua metabolização.

MECANISMOS DE EFEITOS PLEIOTRÓPICOS

Quanto maior a inibição da síntese endógena de colesterol, maior a magnitude dos efeitos anti-inflamatórios, antitrombóticos e melhora na função endotelial. Entretanto, algumas estatinas, como a lovastatina ou a sinvastatina precisam ser inicialmente metabolizadas para que haja a abertura do seu anel lactônico e possam servir de substrato para a enzima HMG-CoA redutase. Neste cenário, se houver concomitante administração de substâncias que reduzam a velocidade de seu metabolismo (como o uso de antagonistas de canais de cálcio, amiodarona, alguns antibióticos e antifúngicos, antirretrovirais ou imunossupressores) poderá haver

maior chance de miosite e menor efetividade tanto na redução do LDL-colesterol como nos efeitos pleiotrópicos. Neste cenário, estatinas que não sejam biotransformadas pelo citocromo P450 CYP 3A4 possuem menor chance de interação com os medicamentos citados e são geralmente melhor toleradas. Assim, a pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina e pitavastatina seriam as de menor potencial para interações farmacocinéticas com os medicamentos mais frequentemente prescritos na cardiologia ou medicina interna.

BIOTRANSFORMAÇÃO E MIOSITE

A atorvastatina, apesar de biotransformada pelas isoenzimas 3A4, por não ser pro-droga, sofre menor interferência de inibidores destas enzimas do que a lovastatina ou a sinvastatina. Um exemplo deste problema ocorreu no estudo SEARCH, um estudo duplo-cego comparando a sinvastatina 80 mg/dia com 20 mg/dia, em pacientes com infarto prévio, ao longo de 7 anos. O estudo mostrou que 52 pacientes no braço 80 mg contra apenas 1 paciente no braço 20 mg desenvolveu miopatia (creatinofosfoquinase > 10 vezes o limite superior da normalidade). Além disso, 22 pacientes com sinvastatina 80 mg versus nenhum com sinvastatina 20 mg desenvolveram quadro mais grave de miopatia (rabdomiólise com aumento de creatinofosfoquinase > 40 vezes o limite superior da normalidade). Aproximadamente 60% dos casos de miopatia foram relacionados com a presença de uma variante genética (SLCO1B1), envolvendo transportador hepático. Entretanto, no estudo JUPITER, a mesma variante genética não determinou nenhum caso de miosite com a rosuvastatina. Estes aspectos mostram claramente diferenças entre a chance de interações farmacocinéticas e segurança para doses mais elevadas para algumas estatinas, mas não para outras. Recentemente, a agência regulatória americana (FDA) aprovou a pitavastatina para uso em pacientes portadores de AIDS sob terapia antirretroviral. De fato esta estatina de mais

nova geração possui múltiplas vias de metabolismo que torna improvável interação relevante com outros medicamentos, embora tenha efetividade inferior ao da rosuvastatina ou da atorvastatina nas doses mais elevadas.

DIFERENÇAS ENTRE AS ESTATINAS NA INCIDÊNCIA DE DIABETES?

A recente diretriz norte-americana AHA/ACC sobre dislipidemias, considerou a ocorrência de miosite ou de hepatopatia, como eventos muito raros com estatinas atualmente em uso, mas reconheceu que existe pequeno risco de diabetes com o tempo e intensidade de exposição a estatinas. De acordo com a diretriz norte-americana para cada 100 pacientes tratados durante 10 anos em regime de moderada intensidade é previsto a ocorrência de um caso extra de diabetes. Com tratamento de alta intensidade (redução de LDL-colesterol \geq 50%) esta incidência seria três vezes maior. Entretanto, justifica-se o uso de estatinas em moderada ou alta intensidade pois o benefício (exemplificado pelo NNT) claramente supera o risco (NNH), desde que se indique a terapia com estatinas para pacientes que se beneficiem do tratamento (prevenção secundária, hipercolesterolemia primária grave, diabetes ou pacientes em prevenção primária na presença de fatores de risco). Entretanto, alguns estudos recentes com a pitavastatina mostraram redução de novos casos de diabetes em pré-diabéticos, sugerindo que nem todas as estatinas estejam associadas ao risco de desenvolvimento de diabetes. Embora os mecanismos de indução ou proteção ao diabetes sejam ainda não completamente esclarecidos, maior proteção de células beta-pancreáticas tem sido associada com níveis basais mais elevados de colesterol, com estatinas de maior ação PPAR-alfa e com respostas melhores no HDL-colesterol. Este último parâmetro se associou com maior captação periférica de glicose e maior liberação de insulina pela célula beta-pancreática.


COLMIBE[®]
 atorvastatina + ezetimibe

SINERGIA TERAPÉUTICA

MAYOR EFICACIA CON MENOS EFECTOS ADVERSOS

El Papel de la Inmunidad Innata y Adaptativa en la Evolución de la Enfermedad Coronaria

Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

Vice-presidente de SOLAT. Professor Livre Docente e Chefe do Setor de Lípidos, Aterosclerose e Biologia Vascular da Disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

Mecanismos de eventos trombóticos agudos

As principais causas de trombose vascular aguda decorrem de ruptura da placa aterosclerótica ou de erosão do endotélio vascular. Ambas as situações estão associadas com processo inflamatório na íntima vascular decorrente da infiltração de linfócitos e monócitos. Mais recentemente, tem sido reconhecido o papel de subtipos de linfócitos que também infiltram a íntima vascular a partir da vasa vasorum e adventícia, notadamente linfócitos B.

Relevância de anticorpos anti LDL oxidada

A imunidade inata constitui a primeira barreira de defesa de nosso organismo contra a LDL oxidada. Papel crucial envolve linfócitos B1 na produção de anticorpo natural (IgM) contra a LDL oxidada, permitindo sua depuração da corrente sanguínea e evitando sua deposição na íntima vascular. A imunidade adaptativa também propicia uma resposta relevante na proteção antiaterosclerótica, pela produção de respostas mais específicas por meio de IgG anti-LDL oxidada. Na dependência do tipo de ativação linfocitária envolvida podemos ter a reparação tecidual ou indução a um estado intensamente inflamatório, que se associa a desestabilização do ateroma e desfechos cardiovasculares trombóticos. Baixos títulos de anticorpos classe IgG anti LDL oxidada estão presentes em pacientes com fatores de risco não controlados e se associam com maior extensão da aterosclerose coronária.

O elo entre linfócitos extramedulares e doença cardiovascular

Os títulos de anticorpos podem ser aumentados com o uso de estatinas potentes e são hoje alvo de investigações pelo uso de vacinas ou modulação de subtipos de linfócitos por anticorpos monoclonais. Estudos experimentais mostraram que a esplenectomia se associa ao desenvolvimento de formas mais graves de aterosclerose e sob mesmo nível sérico de colesterol, animais tratados com infusão de linfócitos B apresentaram marcante redução da aterosclerose. Hoje se sabe que os linfócitos B1 são protetores e os B2 são aterogênicos, pois estes

últimos se associam a maior envolvimento de linfócitos Th1 decorrentes da interação com células dendríticas no plasma com a LDL oxidada, não neutralizada por anticorpos (IgM) de linfócitos B1. Pesquisas atuais sugerem que intensa mobilização de linfócitos ocorre após o infarto do miocárdio e podem estar associadas com colonização de placas em formação e recorrência de eventos clínicos.

Papel da microbiota intestinal na doença cardiovascular

A microbiota intestinal parece também relacionada a alguns aspectos da resposta inflamatória e imune, incluindo a diferenciação de linfócitos extramedulares. Além disso, alguns produtos da alimentação podem ser convertidos em substâncias diretamente relacionadas com desfechos cardiovasculares. Como exemplo, a trimetilamina oxidada (TMAO) pode ser obtida a partir de ovos ou carnes de nossa alimentação, inicialmente como trimetilamina (TMA), mas após ser levada pela circulação entero-hepática ao fígado, é convertida em forma oxidada (TMAO), uma substância presente em placas ateroscleróticas e com propriedades quimiotáticas para linfócitos. Esta substância foi altamente expressa em estudo observacional humano de metabolômica, associando-se aos desfechos cardiovasculares.

Referências:

- Libby P, et al. JACC 2009;54:2129-38
- Brandão S, et al. Am J Hypertens 2010;23:208-14
- Izar MC, et al. Diab Vasc Dis Res 2013;10:32-9
- Fonseca HA, et al. Int J Cardiol 2012;157:131-3
- Fonseca HA, et al. Cell Biochem Biophys 2013;67:1451-60.
- Moreira FT, et al. Life Sci 2014;98:83-7.
- Relvas G, et al. J Atheroscl Thromb 2010;17:378-85.
- Ait-Oufella H, et al. Circ Res 2014;114:1640-60.
- Dutta P, et al. Nature 2012;487:325-9
- Wang Z, et al. Nature 2011;472:57-63.

Nimus

Retard **BEZAFIBRATO**

Aleja efectivamente el riesgo de
Enfermedad Cardiovascular



Resúmenes de Presentaciones en las Jornadas Latinoamericanas de Medicina Interna. “Homenaje al Prof. Dr. Miguel Falasco”

Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires

28 al 30 de septiembre 2014. Buenos Aires, Argentina



Sulfonilureas (SU): Estado actual en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2

Dr. Alejandro Díaz Bernier
Presidente de la SOLAT. Barranquilla, Colombia.

La historia nos permite contar hasta el presente con una gama eficaz de medicamentos para el manejo de los pacientes con diabetes mellitus (DM), el primer fármaco fue la insulina humana y el segundo desde 1955 las sulfonilureas (SU), siendo el primer medicamento Anti Diabético Oral (ADO) a lo largo del tiempo, estando presente en todas las guías y consensos hasta ahora realizados donde en sus últimas versiones sin duda la metformina es la primera elección; pero las SU junto a una gama de ADOs forman parte de la segunda elección o primera combinación.

• EVIDENCIAS:

El primer estudio realizado con SU y relacionado con eventos cardiovasculares fue el **The UGDP Study** (1970). Fue un estudio prospectivo, aleatorizado a 8 años donde la mortalidad por enfermedad CV fue un 14% en los pacientes que usaron tolbutamida en relación al grupo placebo y los grupos con dosis insulina a dosis estable o variable, por este resultado la FDA emitió la advertencia sobre el uso de este fármaco, al igual se criticó al estudio por errores de aleatorización, la baja adherencia y el no tener grupo control. Sin embargo el **The UKPDS Study** (1998) realizado en 3,867 pacientes sorteados y seguimiento a 11 años donde se usaron los ADOs existentes e Insulinas comparando tratamiento intensivo con SU - insulinas vs convencional en la prevención de mortalidad, Infarto de miocardio y efectos adversos. Sus resultados demostraron una reducción del 8% en mortalidad relacionada con DM2, 9% en mortalidad total, 22% en infarto de miocardio, 34% en complicaciones microvasculares, pero con aumento de 1.7 kg en peso y 1.4% en episodios de hipoglucemias, sin diferencias significativas entre terapia convencional y todas los tratamientos intensivos (SU tipo: glibenclamida – clorpropamida e Insulina), al igual en el UKPDS NO se evidenció que las SU o la insulina se asociaran con mayor riesgo de eventos CV adversos.

El estudio **Steno 2** (2003) demostró que el tratamiento intensivo multifactorial con metas

propuestas vs el tratamiento convencional se asoció con mejores resultados en reducción de eventos CV y mortalidad en un 41%, siendo las SU el ADO más utilizado. Al igual **The French USIC Study** (2007) evaluó a 2,320 pacientes en unidades coronarias que incluían 487 con DM2 hospitalizados por infarto de miocardio (IM) tratados con SU (glibenclamida – glicazida – gliclazida – gliclazida – gliclazida) el 44% y el resto con insulina combinada a otros ADOs, su resultado de sobrevivencia pos IAM comparando el grupo de no ADOs vs otros ADOs y ADOs con SU fue solo de 4.1% en estos últimos en relación con el 8.7% sin medicamentos y el 7.8% en el grupo de otros ADOs con SU, y de las SU utilizadas menor mortalidad en los que usaron glicazida y gliclazida. Por último el **The ADVANCE Study** (2008) realizado en 11,140 pacientes aleatorizados y seguidos a 5 años donde se compara tratamiento intensivo con glicazida MR y objetivo HbA1c < 6.5% vs tratamiento estándar con metas locales evaluando al final desenlaces vasculares duros, en sus resultados se logró metas de HbA1c en el grupo intensivo con SU (glicazida MR) al igual que una disminución significativa en las complicaciones microvasculares y un 10% en las macrovasculares.

• EVIDENCIAS CONTROVERSIALES:

Recientemente (junio 2014) se publicó un artículo sobre el: El uso de SU vs insulina basal y relación con ECV en pacientes con DM tipo 2 que fracasaron al uso metformina como monoterapia, es un estudio de cohorte retrospectivo seguimiento a 14 meses en grupo de hombres veteranos ex combatientes nacionales de administración de salud Medicare y tomando como base de datos el índice Nacional de Defunciones donde 178,341 usaron metformina, 2,438 insulinas y 12,180 SU tipo: glibenclamida – glicazida – gliclazida. Su inesperado resultado nos plantea interrogantes muy discutibles? El grupo que utilizó insulina tuvo algunos aspectos negativos en su evolución como: mas Infartos no fatales y muerte por toda causa en comparación con el grupo que recibió SU, o sea le fue peor al grupo con insulinas que al que recibió SU, desde luego

se ha dicho que es un grupo especial de pacientes son veteranos fundamentalmente anglosajones y hombres, pero es un estudio muy reciente que de cualquier manera plantea un serio interrogante como el paradigma de que la insulina es el medicamento ideal para el tratamiento de la DM2. Por otro lado en los últimos años han aparecido una serie de artículos acerca de la lesión neurológica por ACV y SU, es interesante como una de las SU que ha sido más satanizada, la Glibenclamida, tiene efectos beneficiosos sobre la preservación celular, el edema cerebral y la supervivencia de la neurona afectada en la transformación de un ACV isquémico a evento hemorrágico.

• CONCLUSIÓN:

Por último las SU pienso que no serán sacadas del mercado, antes van a seguir por mucho tiempo, no son malos fármacos, son baratos y con historia, únicas en muchos países y lo que hay que tener en cuenta su seguridad, en relación al cuidado de peso e hipoglucemia aspecto en esta última que en el estudio de los veteranos no se menciona, entonces hay que saber usarlos y para eso en todas las guías existe, ninguna la excluye en el tratamiento de la DM Tipo 2 las cuales las tienen como alternativa de segunda opción, es mas en recién estudio realizado en 37,501 pacientes de más de 40 años con DM2 donde se evaluó, años de vida, calidad ajustada a los años y lo más importante tiempo promedio antes de usar Insulinas y el costo del tratamiento, su final resultado concluyó que entre las combinaciones de: Metf./SU - Metf./Inhib.DPP-4 – Metf./Agonista GLP-1y Metf./Ins.esta segunda comparadas opción en relación a los nuevos agentes, ¿Cuál es el mejor? 8 El grupo Metf-SU tardó más en requerir Insulina o sea fue capaz de mantener por mas tiempo el control metabólico antes de agregar insulina y el costo del tratamiento fue mayor en los 3 grupos que en que no se usó SU. Al prescribir tener en cuenta que es el ADO en monoterapia más eficaz para reducir A1c y sin duda muy importante seleccionar su uso de acuerdo a las características del paciente.

Fibratos: estado actual en el tratamiento de las dislipidemias

Prof. Dr. Ivan Dario Sierra Ariza M.D, Ph.D
Presidente pasado de la ALAD. Bogotá, Colombia.



La agenda que seguiremos en esta presentación será de cuatro puntos:

- Clasificación de las dislipidemias
- Eficacia de los fibratos
- Evidencia y
- Práctica clínica

CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS

Se clasifican en: Primarias y Secundarias. Siempre que nos enfrentemos a un paciente con dislipidemia debemos buscar una causa que la explique, si la encontramos es secundaria, caso contrario podemos afirmar que es primaria, sin embargo muchas veces la consideramos como secundaria y una vez corregida la causa, la dislipidemia persiste, en estos casos es una primaria que es magnificada por la alteración causal inicial. Las secundarias en general son debidas a: diabetes, obesidad, consumo de alcohol e hipotiroidismo como las causas más frecuentes.

Las primeras desde el punto de vista clínico pueden corresponder a:

- Hipercolesterolemia aislada: El paciente solo tiene alterado el C-LDL
- Hipertrigliceridemia aislada: El paciente solo tiene alterado los triglicéridos, pudiendo corresponder a un aumento de los triglicéridos ingeridos y entonces decimos que es una hipertrigliceridemia exógena, o a un aumento de los triglicéridos que sintetiza el hígado y decimos que es una hipertrigliceridemia endógena o aumento de los triglicéridos que comemos y los que sintetiza el hígado y decimos entonces que es mixta.
- Dislipidemia mixta: Tiene aumentado tanto el colesterol como los triglicéridos, pudiendo corresponder a dos variantes distintas: La más común aumento del C-LDL y aumento de los triglicéridos de VLDL o un aumento de las IDL.
- Colesterol de HDL bajo: El paciente solo tiene el colesterol de HDL bajo.

EFICACIA DE LOS FIBRATOS

Los fibratos disminuyen:

1. Los triglicéridos entre un 25 y 50%
2. Aumentan el C-HDL entre un 10 y 15% y
3. Disminuyen el C-LDL entre 5 y 10%, fundamentalmente bajan los niveles de LDL pequeños y densos entre un 10 y 15%, es decir; cambia el fenotipo de LDL, favoreciendo las menos densas y más grandes.

EVIDENCIAS

Básicamente vamos a referirnos a cuatro (4) estudios:

1. Estudio de Corazón de Helsinki
2. Estudio DAIS y
3. Estudio VA-HIT
4. Estudio ACCORD

ESTUDIO DE CORAZÓN DE HELSINKI (HHS)

Estudio de prevención primaria que pretendía responder a la siguiente pregunta **¿La terapia con fibratos en pacientes de prevención primaria + hipertrigliceridemia y C-HDL bajo trae beneficios en morbimortalidad CV ?**

Los pacientes al inicio tenían: triglicéridos en promedio 370 mg/dL, colesterol total de 290 mg/dL con C-LDL en promedio de 188 mg/dL. Se incluyeron 4,081 pacientes, todos varones, sin infarto agudo de miocardio previo y edades entre 40 y 55 años. Los participantes se aleatorizaron a un grupo a tomar gemfibrozil 1200 mg por día vs placebo y se siguieron por 5 años.

Al final del estudio el colesterol total en el grupo de gemfibrozil bajó un 11%, el C-LDL 10%, los triglicéridos 43% y el C-HDL subió un 10%. Se logró disminuir el riesgo de infarto agudo de miocardio en 34%.

En un subanálisis tomando los pacientes con una relación CT/C-HDL > 5 y dividiéndolos en los que tenían triglicéridos < de 200 mg/dL y > de 200 mg/dL, los que tenían > 200 mg/dL lograron una reducción de infarto agudo de miocardio de 71%.

ESTUDIO DAIS (DIABETES ATHEROSCLEROSIS INTERVENTION STUDY)

Estudio de prevención primaria y secundaria que pretendía responder a la siguiente pregunta **¿Qué efecto tiene la terapia con fibratos sobre la progresión de aterosclerosis en pacientes con DM2?**

Los pacientes al inicio tenían: triglicéridos entre 151 y 461 mg/dL, una relación CT/C-HDL mayor o igual a 4 y C-LDL en promedio entre 135 y 174 mg/dL, todos con buen control metabólico

Se incluyeron 418 pacientes, todos con diabetes mellitus, 50% con enfermedad coronaria y edades entre 40 y 65 años. Los participantes se sortearon para tomar fenofibrato 200 mg por día vs placebo y se siguieron por 3.5 años.

Al final del estudio en el grupo de fenofibrato el C-LDL bajó 6%, los triglicéridos 28% y el C-

HDL subió un 7%. Se logró disminuir la progresión de la estenosis en 42% y el riesgo de eventos CV en 24%, lo cual no fue significativo, debido posiblemente a que era una muestra pequeña.

ESTUDIO VA-HIT

Estudio de prevención secundaria que pretendía responder a la siguiente pregunta **¿Aumentar el C-HDL disminuye la frecuencia de eventos coronarios en individuos de prevención secundaria con C-HDL bajo y C-LDL promedio?**

Los pacientes al inicio tenían: triglicéridos menores de 300 mg/dL, C-HDL menor de 40 mg/dL y C-LDL menor de 140 mg/dL.

Se incluyeron 2,531 pacientes, todos con infarto agudo de miocardio previo y menores de 75 años todos varones. Los participantes se sortearon en un grupo a tomar gemfibrozil 1200 mg por día vs placebo y se siguieron por 5.1 años.

Al final del estudio los triglicéridos bajaron 24.5% y el C-HDL subió 7.5%. Se logró disminuir los eventos CV en 22% con NNT de 22, la reducción de la mortalidad total no fue significativa.

ESTUDIO ACCORD

En este estudio el brazo de lípidos, aleatorizó a los pacientes en dos grupos: uno a recibir fenofibrato 200 mg/día y el otro placebo. Al final del seguimiento no hubo diferencia significativa en eventos CV. En un subanálisis cuando se separaron los pacientes que tenían triglicéridos altos y C-HDL bajo, los que tomaron fenofibrato lograron una reducción del 31% de eventos CV. Solo el 17% de los pacientes del estudio tenían esta condición.

PRÁCTICA CLÍNICA

Los fibratos deben ser indicados en las siguientes situaciones:

1. Pacientes con triglicéridos > 400 mg/dL, si son > 1,000 mg/dL donde hay que utilizarlos con urgencia.
2. Pacientes con riesgo alto cardiovascular y triglicéridos altos
3. Pacientes con riesgo CV intermedio y triglicéridos altos que logran las metas con los cambios terapéuticos en el estilo de vida
4. Pacientes con dislipidemia mixta con C-LDL menor de 140 mg/dL y
5. Pacientes con riesgo CV alto con triglicéridos altos y C-HDL bajo



Como disminuir el riesgo cardiovascular residual?

Prof. Dr. Samuel Córdova Roca

Past presidente de la SOLAT. Jefe Servicio Medicina I-Cardiología, Hospital de Clínicas. La Paz, Bolivia.

En los diferentes estudios tanto de prevención secundaria, como en pacientes de alto riesgo y de prevención primaria han seguido ocurriendo eventos CV en pacientes que están tomando estatinas, es decir hay un riesgo residual de eventos cardíacos coronarios.

En los estudios HPS y CARDS hay una reducción de riesgo (RR) de 22% y 32% respectivamente con el uso de estatinas, pero el riesgo residual es del 78% y 68% respectivamente. Hay una limitación de la monoterapia con estatinas sobre eventos coronarios.

Tampoco es asunto de dosis de estatina, pues en los estudios PROVE-IT TIMI 22, IDEAL y TNT con dosis altas de estatinas, a pesar de haber una diferencia estadísticamente significativa, clínicamente hubo una inadecuada reducción de ECV.

Disminuyendo el riesgo cardiovascular residual...terapia combinada?

Ya que el descenso del C- LDL con dosis máximas de estatinas NO elimina el riesgo CV, será mejor la asociación con ezetimiba?

Una revisión sistemática mostró que la combinación estatina – ezetimiba fue más efectiva disminuyendo el C-LDL, en relación a la monoterapia de estatinas a dosis altas, pero no se ha demostrado efectos CV adicionales beneficiosos.

Tienen importancia los triglicéridos (TG) y el C-HDL?

Estudio PROVE IT-TIMI 22:

Observamos que a pesar de alcanzar un C-LDL < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) con estatinas a dosis altas, los pacientes con TG ≥ 200 mg/dL (2,3 mmol/L) mostraron un incremento del 56% del riesgo de muerte, IM o síndrome coronario agudo.

Estudio TNT:

En este estudio el índice de episodios CV aumentó en un 63% en el quintil de C-HDL más bajo en comparación con el más alto, incluso en pacientes con niveles bajos de C-LDL (< 70 mg/dL o 1.8 mmol/L)

Hay evidencia que con las estatinas la disminución del riesgo coronario es limitada cuando el C-HDL es bajo. Las estatinas son eficaces para prevenir la ECC, pero NO suprimen el riesgo asociado al C-HDL bajo

Análisis post-hoc de los estudios de intervención con estatinas muestran un menor beneficio en pacientes con:

- C-HDL bajo (4S, LIPID, CARE, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS, TNT)
- TGs aumentados (HPS)
- Síndrome metabólico (WOSCOPS)
- Diabetes (ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA)

Todos estos pacientes tienen en común que las estatinas modulan el riesgo dependiente del C-LDL, pero NO el relacionado con otros componentes lipídicos de riesgo vascular

Es importante considerar la **dislipidemia aterogénica** característica de los pacientes con prediabetes, diabetes y SM, caracterizada por:

- C-HDL bajo
- Hipertrigliceridemia
- Predominio de partículas LDL pequeñas y densas

Recordar los estudios con fibratos (HHS, DAIS, VA-HIT, BIP, FIELD, ACCORD) que nos mostraron en el subgrupo de pacientes con niveles de **TG >200 mg/L** y **C-HDL bajo** una reducción significativa de los eventos CV que oscilaron desde un 27% hasta un 71%.

Los resultados con fibratos en morbimortalidad CV en una revisión sistemática y meta-análisis mostraron: **macroangiopatía:** disminución significativa en accidentes CV totales, eventos coronarios totales, y accidentes coronarios no fatales; **microangiopatía:** disminución de la progresión de albuminuria y de la retinopatía.

Ácidos grasos omega -3 y Riesgo CV. Beneficios:

- 1.- Disminuyen la trombogénesis
- 2.- Disminuyen las arritmias
- 3.- Mejoran la función endotelial
- 4.- Disminuyen los triglicéridos

Niacina: la niacina de liberación extendida no proporcionó beneficio adicional reduciendo eventos cardíacos y/o vasculares e incrementó el número de ictus (**AIM HIGH**). La adición de niacina de liberación extendida-laropiprant a una terapia para bajar el c-LDL con estatinas, no redujo significativamente el riesgo de eventos vasculares mayores pero incrementó el riesgo de eventos adversos serios. (**HPS 2 THRIVE**)

La **AIS (Sociedad Internacional de Aterosclerosis)** recomienda... “la necesidad de emplear –frecuentemente– tratamiento combinado para abordar correctamente la corrección del perfil lipídico en su totalidad”



Decálogo de recomendaciones clínicas en Dislipidemia Aterogénica

1. La dislipidemia aterogénica es una alteración lipoproteica asociada a **riesgo cardiovascular elevado** y caracterizada por la asociación de:
 - a) colesterol HDL bajo;
 - b) triglicéridos elevados, y
 - c) alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas.
2. La dislipidemia aterogénica es un **fenotipo lipoproteico muy frecuente**.
3. El **colesterol HDL bajo** se considera un **predictor independiente** de enfermedad cardiovascular.
4. Para diagnosticar la **dislipidemia aterogénica** sería suficiente medir el **C- HDL y los triglicéridos**.
5. En presencia de dislipidemia aterogénica, los objetivos primarios de control son el **colesterol LDL**, el **colesterol no HDL** y el control global del perfil lipídico.
6. La **periodicidad de control** y seguimiento de los pacientes con dislipidemia aterogénica tratados para reducir sus componentes debe ser similar a cuando intentamos controlar el **colesterol LDL**.
7. En un paciente con un **colesterol LDL algo elevado**, déficit de colesterol HDL y triglicéridos altos el tratamiento de primera elección es una **estatina**.
8. Existe una amplia evidencia científica sobre el beneficio de **tratar la dislipidemia aterogénica** en la prevención de la enfermedad CV.
9. El **fenofibrato** es el fibrato de elección para su asociación con estatinas.
10. Los **fibratos** actúan sobre el colesterol HDL y los triglicéridos, en general **son bien tolerados** y sus efectos secundarios poco frecuentes.

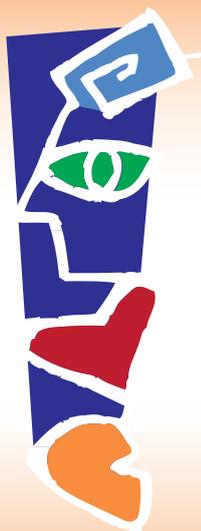
Nuevas Guías para tratar los síndromes coronarios agudos (SCA) sin elevación del ST

Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Homles DR y col. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2014 ;Sep 23:[Epub ahead of print].

PERSPECTIVA:

Los siguientes 10 puntos son para recordar acerca de las guías del American College of Cardiology/ American Heart Association sobre el manejo de pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCA-SEST):

1. Los pacientes con sospecha de SCA deben basarse en riesgo estratificado, en la probabilidad de SCA y resultados adversos para decidir sobre la necesidad de hospitalización y asistencia en la selección de las opciones de tratamiento.
2. En pacientes con dolor en el pecho u otros síntomas sugestivos de SCA, se debe realizar un ECG de 12 derivaciones y evaluar los cambios isquémicos dentro los 10 minutos de la llegada del paciente a un centro de emergencias.
3. Deberán determinarse los niveles de troponina (troponina I o T) a la llegada y 3-6 horas después de la aparición de los síntomas en todos los pacientes que se presentan con síntomas compatibles con SCA para identificar un patrón ascendente y / o descendente..
4. Se iniciará terapia oral con beta-bloqueador en las primeras 24 horas en los pacientes que no tengan nada de lo siguiente: 1) signos de insuficiencia cardíaca, 2) evidencia de estado de bajo débito, 3) riesgo incrementado de shock cardiogénico, o 4) otras contraindicaciones de betabloqueadores (por ejemplo, intervalo PR> 0.24 segundos, bloqueo A-V de segundo o tercer grado sin marcapaso cardíaco, asma activo, o enfermedad de la vía respiratoria reactiva).
5. Debe iniciarse terapia de alta intensidad con estatinas o continuar en todos los pacientes con SCA-SEST y sin contraindicaciones para su uso.
6. Un inhibidor P2Y12 (clopidogrel o ticagrelor) además de la aspirina se administrará durante un periodo de 12 meses a todos los pacientes con SCA-SEST y sin contraindicaciones que son tratados con una estrategia invasiva o guiado por isquemia temprana. El tratamiento con inhibidores de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, o ticagrelor) se continuará al menos durante 12 meses en pacientes con intervención coronaria post-percutánea (PCI) o tratados con stents coronarios. Es razonable utilizar ticagrelor en lugar de clopidogrel para el tratamiento de P2Y12 en los pacientes con SCA-SEST que se someten a una estrategia invasiva o guiado por isquemia temprana. También es razonable elegir prasugrel (iniciado durante la PCI) más clopidogrel para el tratamiento de P2Y12 en los pacientes con SCA-SEST sometidos a ICP que no están en alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.
7. En pacientes con SCA-SEST, la anticoagulación, además de la terapia antiplaquetaria, se recomienda para todos los pacientes, independientemente de la estrategia de tratamiento inicial. En los pacientes con SCA-SEST, la terapia anticoagulante debe interrumpirse después de la PCI a menos que exista una razón de peso para continuar dicha terapia.
8. Una estrategia invasiva urgente / inmediata (angiografía diagnóstica con la intención de realizar una revascularización si hay una apropiada anatomía coronaria) está indicada en pacientes con SCA-SEST que tienen angina refractaria o inestabilidad eléctrica o hemodinámica (sin serias comorbilidades graves o contraindicaciones a estos procedimientos). Una estrategia invasiva temprana (angiografía diagnóstica con la intención de realizar una revascularización si hay anatomía coronaria adecuada) está indicada en pacientes estabilizados inicialmente con SCA-SEST (sin comorbilidades serias o contraindicaciones a estos procedimientos) que tienen un riesgo elevado para eventos clínicos. Una estrategia invasiva temprana (por ej, angiografía diagnóstica con la intención de realizar una revascularización) no se recomienda en pacientes con comorbilidades extensas (por ejemplo, insuficiencia pulmonar, renal o hepática, cáncer), en quienes los riesgos de revascularización y condiciones comórbidas probablemente superen los beneficios de la revascularización y aquellos con dolor torácico agudo y una baja probabilidad de SCA que son troponina negativos, especialmente las mujeres.
9. Todos los pacientes elegibles con SCA-SEST deben ser remitidos a un programa comprensivo de rehabilitación cardiovascular, ya sea antes del alta hospitalaria o durante la primera visita ambulatoria.
10. Se debe proporcionar a los pacientes con SCA-SEST un plan basado en la evidencia de la atención (por ejemplo, enfoque dirigido a tratamiento médico) que promueve la adherencia a la medicación, seguimiento oportuno con el equipo de atención médica, actividad física y alimentación apropiada, y el cumplimiento de las intervenciones para la prevención secundaria. Además de las instrucciones detalladas para el ejercicio diario, los pacientes deben recibir recomendaciones específicas sobre actividades (por ejemplo, levantar objetos, subir escaleras, trabajar en el jardín y las propias del hogar) que son permisibles y las que debe evitar. Hacer mención específica de la reanudación de la conducción de movilidad, retorno al trabajo y la actividad sexual.



ILTUX®
Olmesartán

Una opción diferente
en hipertensión arterial

ProteXión
bien entendida

AHA: IMPROVE-IT Prueba que la Ezetimiba da Beneficios. “Menor es Mejor”

Presentado por el Dr. Christopher Cannon at the American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, IL, November 17, 2014

IMPROved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)



Aunque la reducción del C-LDL ha sido el pilar de la terapia para la prevención cardiovascular (CV) primaria y secundaria, los datos han sido principalmente para las estatinas. Otros agentes no estatínicos como los fibratos, la niacina, y agentes que aumentan el C-HDL no han podido demostrar un beneficio clínico cuando se añade a las estatinas. El ensayo actual trató de estudiar la seguridad y eficacia de la asociación ezetimiba / simvastatina en comparación con simvastatina sola en la reducción de eventos CV en pacientes con alto riesgo.

Los pacientes con SCA reciente se aleatorizaron en una proporción 1: 1, ya sea a ezetimiba 10 mg / simvastatina 40 mg o 40 mg de simvastatina sola.

Un total de 18,144 pacientes fueron aleatorizados en 1.158 lugares en 39 países, 9,067 a ezetimiba / simvastatina y 9,077 a la simvastatina sola. Las características basales fueron bastante similares entre los dos brazos. Aproximadamente el 27% tenía diabetes mellitus y 21% tenía antecedentes de infarto de miocardio previo (MI). La presentación era la elevación del segmento ST (IMEST) en el 29%, infarto sin elevación del ST (IMNEST) en el 47%, y la angina inestable (AI) en el 24%. Cerca del 88% se sometió a una angiografía diagnóstica y el 70% a una intervención coronaria percutánea. La titulación hasta 80 mg de simvastatina se produjo en el 27% del brazo de simvastatina y en el 6% del grupo ezetimiba / simvastatina. La interrupción prematura se observó en el 42% de los pacientes en ambos brazos.

Los niveles basales de C-LDL fueron de 95 mg / dL en ambos brazos; el promedio al final del seguimiento fue de 53.7 mg / dL frente a 69.5 mg / dL en los brazos de ezetimiba / simvastatina y simvastatina, respectivamente. El descenso del C-LDL se observó ya en un mes, y permaneció sostenido en la duración del seguimiento. Al año, también

los triglicéridos se redujeron en 16.7 mg / dL en el grupo combinado, mientras que el C-HDL se incrementó en 0.6 mg / dL. El punto final primario de muerte CV / IM / AI / revascularización coronaria más de 30 días / accidente cerebrovascular fue significativamente menor en el brazo ezetimiba / simvastatina en comparación con el brazo de simvastatina solo durante la duración del seguimiento (32.7% vs. 34.7%, HR 0.94, IC del 95% 0.89-0.99; $p = 0.016$). Esto corresponde a un número necesario a tratar de 50 pacientes para prevenir un evento. Otros puntos finales incluyeron IM (13.1% vs. 14.8%, $p = 0.002$), accidente cerebrovascular (4.2% vs 4.8%, $p = 0.05$), el accidente cerebrovascular isquémico (3.4% vs 4.1%, $p = 0.008$), y muerte CV / IM / accidente cerebrovascular (20.4% vs. 22.2%, $p = 0.003$) todos fueron significativamente inferiores en el brazo ezetimiba / simvastatina; no se observaron diferencias de mortalidad por cualquier causa (15.4% vs. 15.3%, $p = 0.78$), la mortalidad CV (6.9% vs 6.8%, $p = 0.99$) y la necesidad de revascularización coronaria (21.8% vs. 23.4%, $p = 0.11$). En el análisis de subgrupos, los pacientes con diabetes tenían un mayor beneficio con ezetimiba / simvastatina (HR = 0.86, $p = 0.023$ para la interacción). No se observaron diferencias en la incidencia de cáncer (10.2% vs. 10.2%, $p = 0.57$), miopatía (0.2% vs. 0.1%, $p = 0.32$), o aumento de transaminasas (2.5% vs. 2.3%, $p = 0.43$).

En conclusión, los resultados del estudio IMPROVE-IT indican que en los pacientes de alto riesgo post SCA, ezetimiba 10 mg / simvastatina 40 mg es superior a solo simvastatina 40 mg en la reducción de eventos CV. Este es el primer estudio con poder por los resultados clínicos que muestran un beneficio con un agente no estatina cuando se añade a una estatina.


COLMIBE[®]
 atorvastatina + ezetimibe

SINERGI A TERAPÉUTICA

MAYOR EFICACIA CON MENOS EFECTOS ADVERSOS

AHA: Aspirina a Dosis Bajas Falla en Prevención Primaria

Dosis bajas de aspirina en prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular

Los resultados del **Japanese Primary Prevention Project (JPPP)** fueron publicados online November 17 in *JAMA* coincidente con la presentación en las sesiones científicas del American Heart Association 2014.

— o —

La prevención las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas es una importante prioridad de salud pública en Japón debido al envejecimiento de la población. El objetivo del estudio fue determinar si la administración diaria de dosis bajas de aspirina reduce la incidencia de eventos cardiovasculares (CV) en pacientes japoneses de edad avanzada con múltiples factores de riesgo de aterosclerosis.

El JPPP (The Japanese Primary Prevention Project) es un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, de grupos paralelos. Los pacientes (N = 14, 464) tenían entre 60 y 85 años, con hipertensión, dislipidemia o diabetes mellitus, reclutados por médicos de atención primaria en 1007 clínicas en Japón entre marzo de 2005 y junio de 2007, y fueron seguidos durante un máximo de 6,5 años, con el último seguimiento en mayo de 2012. Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir aspirina con recubrimiento entérico, 100 mg/día o placebo además de los medicamentos en curso. El objetivo primario fue un combinado de muerte por causas cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras causas CV), accidente cerebrovascular no fatal (isquémico o hemorrágico, incluyendo eventos cerebrovasculares no definidas) y el infarto de miocardio no fatal. Los resultados secundarios incluyeron puntos finales individuales.

PUNTO FINAL	ASPIRINA	NO ASPIRINA	HR (95% CI)	P VALOR
Tasa de eventos acumulados a 5 años (%)	2.77 (2.40 - 3.20)	2.96 (2.58 - 3.40)	0.94 (0.77 - 1.15)	.54
IM no fatal	0.30 (0.19 - 0.47)	0.58 (0.42 - 0.81)	0.58 (0.42 - 0.81)	.02
TIA	0.26 (0.16 - 0.42)	0.49 (0.35 - 0.69)	0.57 (0.32 - 0.99)	.04
Hemorragia extracraneal requiriendo transfusión u hospitalización	0.86 (0.67 - 1.11)	0.51 (0.37 - 0.72)	1.85 (1.22 - 2.81)	.004

Tabla. JPPP Resultados principales

El estudio se terminó prematuramente tras una mediana de seguimiento de 5,02 años (rango intercuartil, 4,55 a 5,33) en base a probabilidades futilidad. En ambos grupos hubo 56 eventos fatales. El número de pacientes con accidente cerebrovascular no fatal fue de 114 en el grupo de aspirina y 108 en el grupo placebo; de infarto de miocardio no fatal, 20 en el grupo de aspirina y 38 en el grupo placebo; de eventos cerebrovasculares indefinidos, 3 en el grupo de aspirina y 5 en el grupo placebo. La tasa de eventos del objetivo primario acumulado a 5 años no fue significativamente diferente entre los grupos (2.77% [IC 95%, 2.40% -3.20%] de la aspirina frente a 2.96% [IC 95%, 2.58% -3.40%] del placebo; hazard ratio [HR], 0.94 [IC 95%, 0.77-1.15]; p = 0.54). La aspirina redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio no fatal 0.30 ([IC 95%, 0.19-0.47] para la aspirina versus 0.58 [IC del 95%, 0.42-0.81] del placebo; HR, 0.53 [IC, 0.31 a 0.91] 0,53; P = 0,02) y ataque isquémico transitorio 0,26 ([IC 95%, 0.16-0.42] para la aspirina vs 0.49 [IC 95%, 0.35-0.69] para placebo; HR, 0.57 [IC 95%, 0.32-0.99] y aumentó significativamente el riesgo de hemorragia extracraneal que requirió transfusión u hospitalización 0.86 [IC 95%, 0.67-1.11] para la aspirina versus 0.51 [IC 95%, 0.37-0.72] para placebo; HR, 1.85 [95 % CI, 1.22-2.81]; p = 0,004).

En conclusión, la administración de dosis bajas de aspirina una vez al día, no redujo significativamente el riesgo del objetivo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular no fatal e infarto de miocardio no fatal en los pacientes japoneses de 60 años o mayores con factores de riesgo de aterosclerosis.

PORQUE ES POSIBLE
MINIMIZAR
LOS RIESGOS

RAVALGEN
CLOPIDOGREL 75mg



- En Accidente Cerebrovascular (ACV o Stroke)
- En Síndromes Coronarios Agudos
- Previene IAM, ACV y Muerte

ACCIONES PARA ENFRENTAR EL SOBREPESO Y SUS CONSECUENCIAS

Organización Panamericana de la Salud aprobó Plan de Acción Regional para evitar la Obesidad Infantil

El control de bebidas azucaradas y los alimentos hipercalóricos pero poco nutritivos y la promoción de la actividad física en las escuelas son algunas de las medidas que promueve el Plan de Acción para la Prevención de la Obesidad de la Niñez y Adolescencia.



Los ministros de Salud y delegados de 41 países de América, aprobaron de manera unánime un conjunto de acciones concentradas en el Plan de Acción para la Prevención de la Obesidad en la Niñez y la Adolescencia destinadas a reducir la problemática del sobrepeso, que en América Latina afecta entre el 20 y el 25 por ciento de las personas menores de 19 años y a un tercio de los niños y adolescentes de entre 6 y 19 años en los Estados Unidos. Según datos de la Organización Mundial de la Salud la obesidad casi se duplicó entre 1980 y el 2008 en todo el mundo.

El plan quinquenal se aprobó en el marco del 53° Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que se reunió en Washington y que además abordó temas como el acceso y la cobertura universal de salud; la discapacidad y la rehabilitación; el acceso universal a sangre segura; las enfermedades infecciosas desatendidas y el cambio climático y la salud, entre otras.

“Según estimaciones surgidas de observaciones y trabajos de campo realizados desde distintas áreas de la cartera a mi cargo, la obesidad entre los niños y adolescentes en Argentina crece en forma sostenida al igual que en los adultos, tal como esta sucediendo a nivel mundial, y esto enciende luces de alarma”, señaló el ministro de Salud Juan Manzur.

“Este plan de acción quinquenal votado por todos los países miembros de la OPS no sólo incluye recomendaciones para frenar el incremento de la obesidad en un segmento poblacional tan vulnerable, sino que también inaugura el necesario proceso de regulaciones que todos los países miembros debemos encarar en forma perentoria”, dijo el funcionario, quien remarcó que “Argentina tiene una experiencia exitosa al respecto en materia de control del tabaco, de reducción de sodio en los alimentos industrializados y en la eliminación de las grasas trans”.

El Plan de Acción describe en su objetivo general la necesidad de “detener el aumento acelerado de la epidemia de la obesidad en la niñez y la adolescencia, de manera de que no se registre aumento alguno en las tasas de prevalencia actuales en cada país. Este objetivo requiere un enfoque multisectorial que abarque la totalidad del curso de vida y que se centre en transformar el ambiente obesogénico actual en oportunidades para promover un consumo mayor de alimentos nutritivos y un aumento de la actividad física”.

Esta estrategia está orientada a los más pequeños porque cuanto más temprana es la edad en la que una persona adquiere sobrepeso, mayor es el riesgo de obesidad en edades más avanzadas y por los efectos negativos que esta problemática tiene para la salud como diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Además es durante la infancia cuando se adquieren los hábitos alimenticios.



El plan quinquenal cuenta con cuatro líneas principales de acción que son la atención primaria de la salud y la promoción de la lactancia materna; la promoción en las escuelas del aumento de actividad física; el consumo de alimentos saludables y la restricción de bebidas azucaradas y comidas con alto nivel calórico; la reglamentación de la publicidad y un alza de los impuestos a la “comida chatarra” y mayor acceso a los espacios recreativos.

“La obesidad presenta un importante problema para la salud pública, para la economía y para el desarrollo de nuestros pueblos. Entendemos a esta pandemia como el principal problema y un enorme desafío que enfrentan todos los países y que requerirá políticas públicas integrales más enérgicas tanto a nivel nacional como regional y global”, sostuvo el viceministro Eduardo Bustos Villar, representante del país en la reunión de la OPS.

En Argentina, 1 de cada 3 estudiantes presenta sobrepeso, y el 5,9 por ciento padece de obesidad, según datos de la Encuesta Mundial de Salud Escolar realizada en 2013. El mismo sondeo, destaca que solo el 17,6 por ciento de los alumnos consumen 5 porciones de frutas y verduras por día, y el 50 por ciento toma diariamente bebidas azucaradas. En cuanto a la actividad física, en 1 de cada 4 escuelas se dictan 3 o más clases semanales de actividad física.

“Es una muy buena noticia la aprobación de este plan de acción, que pone el ojo en la epidemia global de obesidad, que es el principal problema que estamos enfrentando, no solo en nuestro país, si no a nivel global”, señaló Sebastián Laspiur, director de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles de la cartera sanitaria nacional. Y agregó que “tenemos por delante un gran desafío para poder detener el avance de la obesidad y el sobrepeso, en un esfuerzo

que debe ser de la sociedad toda, no solo desde el sector salud, para poder avanzar en regulación de alimentos, entornos propicios para la actividad física y promoción de la alimentación saludable”

“Vemos con preocupación el incremento del consumo de alimentos con bajo contenido nutricional y gran aporte calórico, como las bebidas azucaradas, que en la actualidad se consumen a diario y en grandes cantidades” comentó Laspiur, y subrayó que “es muy importante comenzar en la niñez y la adolescencia a promover estrategias educativas para incluir frutas y verduras en la alimentación diaria, y también avanzar en políticas regulatorias en los kioscos y comedores escolares, que permitan a los chicos adoptar hábitos saludables a temprana edad, y evitar la obesidad en el futuro”



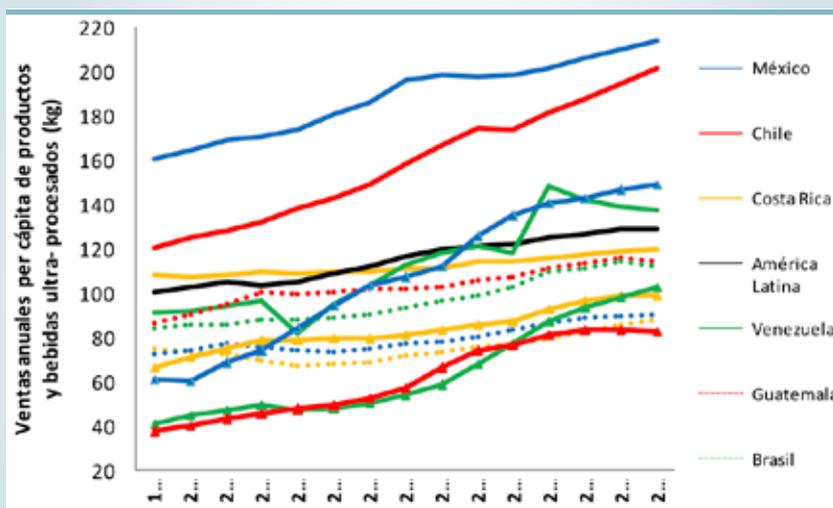
Consumo de alimentos y bebidas ultra-procesados en América Latina: Tendencias, impacto en obesidad e implicaciones de política pública

DATOS CLAVE

- Los productos y bebidas ultra-procesados (PUP) son formulaciones listas para comer o beber. Se basan en sustancias refinadas, con una cuidadosa combinación de azúcar, sal y grasa, y varios aditivos. Incluyen bebidas azucaradas, snacks y 'comidas rápidas'.
- La OMS y el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF) concluyen que las bebidas azucaradas, los snacks con alta densidad energética y las 'comidas rápidas' son causantes de obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y algunos cánceres.
- Un estudio de OPS mostró que de 1999 a 2013, las ventas anuales per cápita de productos ultra-procesados aumentó continuamente en 12 países latinoamericanos, desplazando a dietas tradicionales basadas en alimentos y comidas saludables.
- También se encontró que el aumento en la venta de productos ultra-procesados estaba asociado con un aumento del índice de masa corporal (IMC) de adultos en todos los niveles de consumo, luego de ajustes por covariables ($R^2=0.79$; $p<0.0001$).
- Hay países en las Américas enfrentando la epidemia de obesidad con impuestos y regulaciones estrictas de etiquetado y publicidad de comidas, lo que la directora de OPS ha considerado "importantes avances que deberían ser estimulados en toda la región**"

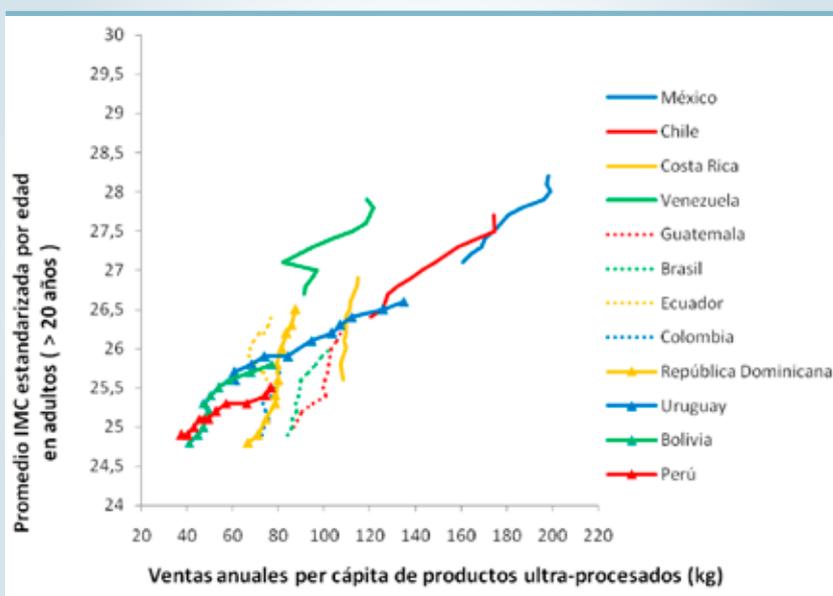


Figura 1 Tendencias en ventas anuales per cápita de productos alimentarios y bebidas PUP seleccionados¹ (kg) en 12 países latinoamericanos, 1999-2013



¹ Los productos alimentarios y bebidas ultra-procesados aquí incluyen bebidas carbonatadas, jugos de frutas y vegetales, bebidas 'deportivas' y 'energéticas', cereales de desayuno, snacks dulces y salados, golosinas, helados, galletas, cremas para untar y comidas listas. La cantidad en litros se convirtió a kilogramos. Fuente: Euromonitor Passport Global Market Information Database (2014) y WHO Global Burden of Disease.

Figura 2 Media de IMC estandarizada por edad en adultos, como función de las ventas anuales per cápita de productos alimentarios y bebidas ultra-procesados² en 12 países latinoamericanos, 1999-2009



² Ver nota a pie de página en Figura 1



IN MEMORIAN

Dr. Mario Zubiato Toledo

(1924 - 2014)

Un tranquilo domingo de septiembre, poco antes de cumplir los sabios 90 años, se fue al encuentro con Dios el Maestro de la Endocrinología peruana: Dr. Mario Zubiato Toledo.

Don Mario nació un 28 de diciembre en la "ciudad incontrastable" de Huancayo, a 3259 metros de altura; donde habitaron los huancas indomables, los pocos que se resistieron a la dominación del Imperio Inca.

Quizá de sus ancestros don Mario heredó su terquedad, la que lo llevaba a acudir todos los días disciplinadamente a trabajar, hábito que tuvo hasta el final de sus días.

Permanece en nuestro recuerdo la imagen del Maestro generoso, inquieto, inteligente y estimulante, que estudió Medicina en la Universidad Decana de América: Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Endocrinología en Alemania (Hamburgo) y Croacia (Zagreb).

El perfil de Maestro lo desarrolló en el Hospital de Seguridad Social "Guillermo Almenara Irigoyen", donde fue jefe de servicio por muchos años, teniendo a su cargo la fundación y dirección de la residencia médica en endocrinología.

Siempre fue don Mario, un pionero. Dan fe de ello, entre otros, sus estudios sobre "Asociación de diabetes mellitus y poliquistosis ovárica" (1969), "Hemoglobina glicosilada en habitantes de la altura no diabéticos" (1983), "Metabolic syndrome and high altitude" (2001), lo cual lo acreditó y distinguió con los siguientes temas:

- Pionero a nivel mundial en establecer relación entre diabetes Mellitus y síndrome de ovario poliquístico.
- Pionero a nivel nacional en el uso de bomba de infusión continua de insulina (BICI).
- Pionero a nivel IPSS en organizar un Centro de Atención Integral en DM (CAID).
- Pionero a nivel de IPSS en el uso de la insulina recombinante humana.
- Pionero en organizar un Hospital de día para el diabético.

Sus trabajos sobre epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú son referentes nacionales imprescindibles. Ese espíritu innovador y travieso fue el que lo convirtió en un apasionado del estudio de la programación temprana de las enfermedades crónicas, siendo el primer socio de DOHaD (Desarrollo Temprano de la Salud y Enfermedad) en Perú, desarrollando en el Instituto Nacional Materno Perinatal (Ex Maternidad de Lima), alrededor del año 2000, una investigación sobre la evaluación nutricional del recién nacido con la técnica de Mettcof (Canscore), junto a Doig y Larrabure, contribuyendo a posicionar a la endocrinología en el campo de la Perinatología.

Nos deja una gran producción científica y varios capítulos en libros de consulta, tales como: "Epidemiología de la diabetes mellitus en el Perú"; "Síndrome X"; "Pie diabético" en **Diabetes Mellitus en Perú** (1996), por Calderón R. y Peñaloza JB.; "Hiperandrogenismo Femenino" en **Ginecología y Obstetricia** (1999), por Pacheco J., MAD Corp SA Lima, Perú.

Su espíritu visionario lo impulsó a fundar la Asociación Peruana de Estudio de Obesidad y Aterosclerosis (APOA), junto con otro Maestro

de la Endocrinología, Dr. Benigno Peñaloza-Jarrín, aún en contra de muchas incomprendiones que veían, por ese entonces, la escisión del campo endocrinológico. Don Mario desde entonces fue identificado intensamente con APOA.

Son muchos los premios que recibió, tales como: Distinción Honorífica y Medalla al Mérito del Colegio Médico Peruano en el año 1995, Distinción especial "Rudolf Virchow" por la Sociedad Cubana de Aterosclerosis (SOCUBAT), Orden Quetzalcóatl del Colegio Mexicano de Bariatría, el cual designó al año académico 2006 como "Año Académico Prof. Dr. Mario Zubiato Toledo".

Fue fundador, miembro y presidente de numerosas sociedades, como la Sociedad Peruana de Genética Médica, la Asociación Peruana de Diabetes, la Sociedad Peruana de Endocrinología, la Asociación Latinoamericana de Diabetes, el Grupo peruano de ILIB, la Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis, the International Endocrine Society, la Asociación Europea de Estudio de la Diabetes (EASD), la Asociación Peruana de Medicina Fetal 2000, la Asociación Médica Peruano Alemana 2000, la Sociedad Argentina de Diabetes, la Sociedad Cubana de Aterosclerosis, representante de Perú en la reunión de expertos sobre Desarrollo Fetal en Kingston – Jamaica, el Comité Editorial Internacional de la Revista "Clínica e Investigación en Arterioesclerosis – España".

Su espíritu jovial y gentil le permitió integrarse fácilmente a grupos de trabajo como la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT), en donde su ausencia se dejará sentir, especialmente en Congresos y eventos académicos y sociales, en donde su presencia era siempre esperada.

No menos sorprendente y especial fue don Mario como padre y esposo. Estuvo felizmente casado durante 54 años con doña Alicia López y era muy gratificante verlos juntos casi todos los días, especialmente en los últimos años, cuando doña Alicia lo recogía del consultorio para dirigirse a casa a descansar.

Tuvo cuatro hijos: Mario, Mónica, Úrsula, Carlos; el último lo define como "padre cariñoso, comprensivo y recto". Carlos es hoy un brillante endocrinólogo.

Era muy aficionado al fútbol, hincha del Sport Boys, y practicó fútbol por mucho tiempo, trotando casi hasta los 75 años. Le fascinaba la música clásica y le gustaba bailar. Tocaba violín bastante bien. En Alemania participó en algunos actos tocando el violín. Con frecuencia contaba una anécdota de la época que estuvo en Alemania, cuando estudiaba con algunos españoles, quienes le preguntaron cómo solventó su viaje del Perú a Alemania, el respondía: "**Me saqué la polla**" (en Perú es un juego de azar, pero la polla en España tiene otro significado).

Gracias Dr. Zubiato por habernos dado la responsabilidad de dirigir a su amada APOA, por haber compartido su inquietud juvenil en la investigación, por sugerirnos bibliografías, por prestarnos sus libros, por aconsejarnos, por aplaudir nuestras presentaciones en congresos, por regalarnos su amistad y la de sus amigos, y sobre todo, gracias por ser un ejemplo, por ser Maestro.

Dra. Gloria LarrabureTorrealva
Presidente de APOA (2004-2008)

Nuestra Actividad

La Asociación Boliviana de Aterosclerosis (ASOBAT) se reúne el tercer miércoles de cada mes en el auditorio de TECNOFARMA. Las últimas sesiones fueron:

22/10/14	Contribución del riñón en DM	Dr. Javier Córdova López
19/11/14	Obesidad infantil. Un problema en pediatría	Dra. Rita Menacho D.
17/12/14	Reunión de camaradería de fin de año Tecnofarma	

2014 Eventos para Recordar

26 a 29 de noviembre	XX Congreso Boliviano de Cardiología. Hotel Radisson. La Paz, Bolivia
03 a 06 de diciembre	LIV Congreso Internacional de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C. Mérida, Yucatán

2015

14 a 16 de marzo	64th American College of Cardiology (ACC) Annual Scientific Session San Diego, California. USA.
08 a 11 de mayo	IX Congreso SOLAMI. Punta Cana, República Dominicana
13 a 17 de mayo	24th Annual Scientific and Clinical Congress AACE 2015. Nashville, USA.
14 a 16 de mayo	EuroPREvent 2015. Lisboa - Portugal
23 a 26 de mayo	XVII Simposio Internacional sobre Aterosclerosis (ISA 2015), Ámsterdam, Países Bajos.
04 a 07 de junio	XXV Congreso Nacional de Cardiología. Punta Cana, República Dominicana
05 a 09 de junio	75th Scientific Sessions –ADA- 2015. Boston, Ma, USA.
29 de agosto a 2 de septiembre	ESC Congress 2015. London - United Kingdom.
14 a 18 de septiembre	51th EASD Annual Meeting. Estocolmo, Suecia.
18 a 21 de septiembre	70º Congresso Brasileiro de Cardiologia. Curitiba, Brasil.
08 a 10 de octubre	XIII Congreso Latinoamericano de Aterosclerosis SOLAT 15. Barranquilla, Colombia.
15 a 17 de octubre	41 Congreso Argentino de Cardiología. La Rural. Buenos Aires, Argentina.
2 a 6 de noviembre	Congreso Internacional de Medicina. Puerto Madero. Buenos Aires, Argentina
04 a 07 de diciembre	XXV Congreso Interamericano de Cardiología. Santiago, Chile.

CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. M. Loreto Aguirre	Chile
Dr. Manlio Blanco	México
Dr. Luis Cámara	Argentina
Dr. Manuel Carrageta	Portugal
Dr. José E. Fernández-Britto	Cuba
Dr. Miguel Angel Falasco	Argentina
Dr. Francisco Fonseca	Brasil
Dr. Álvaro Huarte	Uruguay
Dra. Gloria Larrabure	Perú
Dr. Roberto Reussi	Argentina
Dr. Emilio Ros	España
Dr. Iván Darío Sierra	Colombia
Dr. Jorge Solano	Paraguay
Dr. Jorge E. Torres	Uruguay
Dr. Rafael Violante	México
Dr. Hermes Xavier	Brasil

DIRECTIVA ASOBAT (2013 - 2015)

PRESIDENTE

Dra. Wilma Salinas Valenzuela

VICEPRESIDENTE

Dr. David Navia Monje

SECRETARIA GENERAL

Dra. Karina Chavarría López

TESORERA

Dra. Gloria Ayala Bluske

VOCALÍAS:

CIENTÍFICA: Dra. Eliana Cárdenas Guzmán

RELACIONES: Dra. Elma Rossell S.

PRENSA Y PROPAGANDA: Dr. Félix Loza Chacón

DIFUSIÓN: Dr. Eligio Copari

DELEGADO SOLAT:

Dr. Samuel Córdova-Roca

Para mayor información sobre SOLAT y revisar los números publicados de nuestro boletín ATEROMA, visite nuestros sitios web.

Blog SOLAT solat.org

Responsable Dr. Hugo Celauro (Paraguay)

www.solatcolombia.org



Sinergia con Historia



Desde el 2007
alcanzando
los objetivos
más exigentes
en Latinoamérica

DIRECTIVA Asociación Peruana de Estudio de la Obesidad y Aterosclerosis- APOA

Presidente:	Dr. Walter Arturo Maceda Núñez
Vicepresidente:	Dr. Rubén Kogan Furman
Secretario General:	Dr. Juan Manuel Falen Boggio
Secretario de Filiales:	Dra. Marlene Betzi Pantoja Torres
Secretaria de Acción Científica:	Dra. María Isabel Rojas Gabulli
Secretaria de Finanzas:	Dra. Cecilia Cassina Ramón
Vocal de Ética y Calificación	Dr. Ramiro Noé Carbajal Nicho
Vocal de Publicaciones:	Lic. Isabel Lucía Guzmán Ganoza
Paspresidente:	Dr. Luis Humberto Zapata Rincón

DIRECTIVA Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis - SPA 2014 - 2016

Presidente:	Dra. Aida Caballero Cantero	Síndico:	Dr. Aldo Benítez
Vicepresidente:	Dr. Fabián Ruschel	Asesores Ex – Presidentes:	Dr. Jorge Solano López
Secretaria:	Dra. Dra. Nadia García		Dr. Jorge González Ruiz Díaz
Tesorero:	Dr. Javier Gómez		
Vocales:	Dra. Jeaninne Mongelós		
	Dr. Claudio Díaz de Vivar		
	Dra. Fabiola Romero		
	Dra. Mara Aguilar		
	Dra. Reraes		

Junta Directiva SOLAT Capítulo Colombiano 2013-2015

Presidente:	Dra. Clara Eugenia Pérez	Director Ejecutivo:	Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza
Vicepresidente:	Dr. Carlos Calderón Ribero	Delegado Internacional:	Dr. Jaime Brugés Ruiz
Secretario:	Dr. John Feliciano Alfonso		
Tesorera:	Dra. María Lucía Iregui		
Vocales:	Dr. Duvert Gutierrez		
	Dr. José Morón		
	Dr. Jaime Ronderos		
	Dr. Álvaro Márquez		

Que el espíritu de la Navidad
haga en sus hogares
de cada deseo una flor,
de cada lágrima una sonrisa,
de cada dolor una estrella
y de cada corazón una dulce morada.



¡Feliz año 2015!