



# ATEROMA

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

Septiembre 2016

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

Volumen 13 N°3

## Autoridades de la SOLAT 2015-2017

### Presidente

Dr. Francisco Fonseca Brasil

### Vicepresidente

Dr. Miguel Angel Falasco Argentina

### Secretario

Dr. Marcelo Assad Brasil

### Tesorero

Dr. Alejandro Yenes Chile

### Coordinador Región Sur

Dr. Álvaro Huarte Uruguay

### Coordinador Región Centro

Dr. Jaime Bruges Colombia

### Coordinador Región Norte

Dr. Manlio Blanco México

### Fiscal

Dr. Alejandro Díaz Colombia

### 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

Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia



Auspicia gentilmente



## Demencia y estatinas... dónde estamos?

Las demencias son una preocupación mundial de la salud; ya que es considerada el principal problema de salud sanitaria de los países desarrollados y en vías de desarrollo por el número de afectados y su proyección, así como el costo en recursos físicos, materiales sanitarios y también psicológicos que implica su manejo (el número de personas afectadas en todo el mundo se ha duplicado cada 20 años, llegando a 74,7 millones el 2010 y serán 131,5 millones el 2050).

Por lo tanto, es importante encontrar medios para prevenir la demencia. Se ha sugerido que los niveles elevados de colesterol sérico pueden aumentar el riesgo de demencia y que el tratamiento con fármacos reductores del colesterol tales como las estatinas pueden reducir el riesgo de demencia.

Por otra parte ya está establecido que la hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares son factores predisponentes de enfermedad de Alzheimer (EA) y demencia vascular (Kivipelto 2002; Skoog, 1998; Hayden 2006; Jarvik 1995; Kalmijn 2000; Kivipelto 2002; Kivipelto 2005; Notkola 1998; Solomon 2009; Whitmer 2005). Sin embargo, hay estudios contrastantes (Mainous 2005; Mielke 2010; Romas 1999; Tan 2003), o una asociación negativa (Mielke 2005; Moroney 1999; Reitz 2004), lo cual abre una incógnita a resolver

Por tal motivo la colaboración Cochrane, realizó dos importantes meta-análisis para dilucidar el tema, que se comentara a continuación, en una serie que comenzó en 2001: *Statins for the prevention of Alzheimer's disease and dementia* (Scott H. D, Laake K, 23 Jul 2001) y *Statins for the prevention of dementia* (McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P, 15 Apr 2009)

Se incluyeron dos ensayos con 26,340 participantes entre 40 y 82 años de edad, de los cuales 11,610 tenían 70 o más años. Todos los participantes tenían una historia de enfermedad vascular o factores de riesgo. Los estudios utilizaron diferentes estatinas (simvastatina y pravastatina). El seguimiento medio fue de 3.2 años en un estudio y cinco años en el otro. El riesgo de sesgo fue bajo. Sólo un estudio informó sobre la incidencia de la demencia (20,536 participantes, 31 casos en cada grupo; odds ratio (OR) de intervalo de 1.00, IC 95%; 0.61 a 1.65). Ambos estudios evaluaron la función cognitiva, pero en momentos diferentes usando diferentes escalas, por lo que estima que los resultados son inadecuados para un meta-análisis.

No hubo diferencias entre los grupos de estatinas y placebo en cinco pruebas cognitivas diferentes (evidencia de alta calidad). Las tasas de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos no mortales eran menos del 5% en ambos estudios y no hubo diferencia entre los grupos de estatinas y placebo en el riesgo de retiro debido a eventos adversos (26,340 participantes, 2 estudios, OR 0.94, IC 95%, 0.83 a 1.05). Por lo tanto los autores no puntualizan la aseveración de la relación patogénica entre colesterol y demencia, y aclaran que el análisis de los trabajos tiene sesgos que pueda debilitar esta aseveración, dejando el camino abierto al interrogante colesterol/demencia.

### EDITORIAL

Demencia y estatinas... dónde estamos? ..... 2

### RESÚMENES

Prehipertensión durante el embarazo y riesgo de síndrome metabólico .....	3
Prediabetes y riesgo de diabetes .....	4
Tratamientos para DM y riesgo cardiovascular .....	4
Es tiempo de repensar el uso de la insulina en diabetes tipo 2? .....	5
Impacto de la diabetes tipo 2 en China .....	5
Pueden los fármacos antihipertensivos reducir el riesgo de demencia independientemente de los efectos de la presión arterial? .....	6
Que meta de PA para los ancianos con diabetes? .....	6
Presión arterial y complicaciones en pacientes con DM .....	7
Estatinas a dosis altas reducen la recurrencia de ictus en DM tipo 2 .....	7
Índice de masa corporal y muerte por toda causa .....	8
Efectos de la aspirina en la recurrencia de ictus .....	9
Diferencias en las guías de colesterol entre US y Europa .....	10

### RESÚMENES DE CONFERENCIAS PRESENTADAS EN EL IX CONGRESO INTERNACIONAL DIABESIDAD, ATROSCLEROSIS Y NUTRICIÓN – APOA 2016. 7 al 9 de julio 2016. Lima, Perú

SESIÓN I - Genética y epigenética en obesidad .....	11
Marcadores biológicos en obesidad visceral .....	12
SESIÓN II - Obesidad en gineco – obstetricia .....	14
SIMPÓSIO I - Prescripción de actividad física en patología metabólica .....	15
SESIÓN III - Frutuosa y obesidad .....	15
Cambios metabólicos post cirugía bariátrica .....	15
CONFERENCIA II - ¿Son ciertas las metas de presión arterial que nos fijan las guías? .....	16
SIMPÓSIO II Efectos Potenciales de los Inhibidores de DPP4 y su implicancia en los estudios de seguridad cardiovascular en pacientes con Diabetes Tipo 2 .....	17
SESIÓN IV Mecanismos de disfunción endotelial en diabetes .....	17
Riesgo cardiovascular global en pacientes con diabetes mellitus .....	18
SESIÓN V - Modulación nutricional de la dislipidemia .....	19
Nuevos paradigmas en la terapia de hipercolesterolemia .....	19
SESIÓN VI - Mecanismos generadores de la dislipidemia aterogénica en síndrome metabólico .....	20
CONFERENCIA III - Diez preguntas que debo saber responder en dislipemia .....	21
Hipertensión pulmonar en obesidad .....	23
SESIÓN VII - Microbiota e inflamación .....	23
Hipertensión pulmonar en obesidad .....	23
SESIÓN VIII - Obesidad y sarcopenia .....	24
Tratamiento de la obesidad: El fracaso de las dietas .....	24
CONFERENCIA IV - Incretinas: fisiopatología y avances terapéuticos en diabetes y obesidad .....	25
SESIÓN IX - Obesidad y diabetes .....	25
La piel en la obesidad .....	26

### RESÚMENES DE PRESENTACIONES EN EL VII CURSO LATINOAMERICANO DE DIABETES MELLITUS Y X CURSO INTERNACIONAL DE MANEJO DEL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS. ASOBAT 2016

1 y 2 de septiembre. La Paz, Bolivia .....	27
Microbiota intestinal y riesgo de diabetes .....	27
Pre diabetes: que tanto nos afecta. Diagnóstico y tratamiento .....	28
Importancia e indicaciones de la actividad física en el paciente con DM tipo 2 .....	29
¿Cuándo no es suficiente la Metformina? .....	30
Tratamiento intrahospitalario de la DM .....	31
¿Cuándo un paciente con diabetes debe ser referido a un especialista en Nefrología? .....	32
Neuropatías autonómicas en DM: cómo reconocerlas y manejarlas .....	33
Degludec e insulinas concentradas .....	33
Beneficios cardiovasculares de los anti diabéticos orales (AO) .....	34
¿Cuál es la meta y cómo conseguirla en hipertensión y diabetes? .....	34
Cirugía bariátrica (CB), un tratamiento más para la diabetes, ¿qué hay de nuevo? .....	35
Estatinas, Ezetimiba y Diabetes (DM): Cuánto y por cuánto tiempo? .....	36
Tratamiento de la hipotrigliceridemia en pacientes con diabetes .....	37

### NUESTRA ACTIVIDAD

Eventos para Recordar..... 38

## CONSEJO EDITORIAL ATROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)

Dr. Eduardo Aranda Torrelio +

Dra. Karina Chavarria

Dr. Félix Loza Chacón

Dr. Rubén Peredo

## Cont. Editorial

### En contra de estatinas:

Hay evidencias publicadas que las estatinas pudiesen generar déficits neurocognitivos. Esta citado en los informes de vigilancia posventa, informes de casos, estudios controlados aleatorizados (ECA) y de observación (Bettermann 2012; Evans 2009; Orsi 2001; Wagstaff 2003; Zamrini 2004; Zandi 2005), y tras una revisión, la FDA (2012) emitió una nueva advertencia para el etiquetado de los medicamentos con estatinas sobre los posibles efectos adversos sobre la cognición. En general, los síntomas no eran graves y fueron reversibles dentro de unas pocas semanas de su suspensión. Otros grupos han evaluado sistemáticamente la evidencia disponible, en un esfuerzo para hacer frente a la pregunta «hacen las estatinas deteriorar el proceso cognitivo?»; llegaron a la conclusión que no hay evidencia significativa de que las estatinas causan o contribuyen al deterioro cognitivo (Kelley 2014; Ott 2015; Richardson 2013).

### A favor de estatinas:

Evidencias publicadas dicen que el tratamiento con estatinas, puede retrasar la aparición de la EA en hasta un 70% (Jick 2000; Wolozin 2000). Wong (2013) realizó un meta-análisis de estudios observacionales y llegó a la conclusión de que las estatinas pueden proporcionar un ligero beneficio en la prevención de la EA y todo tipo de demencia, pero que los estudios estaban sujetos al sesgo y deben interpretarse con precaución. Swiger (2013) evaluó los efectos de las estatinas sobre la función cognitiva a corto plazo y la incidencia a largo plazo de la demencia en los ECA o estudios de cohorte prospectivos de alta calidad. Canción (2013) llevó a cabo un meta-análisis de ocho estudios prospectivos de cohorte; la razón de riesgo de la demencia se redujo en los usuarios de estatinas pero de nuevo los autores comentaron en la heterogeneidad significativa.

Como corolario final, en lo personal, creo que las estatinas tienen utilidad en la prevención y el retraso de las demencias tanto del tipo Alzheimer como del tipo vascular.

### Prof. Dr. Luis Alberto Cámara

Jefe Sección de Medicina Geriátrica  
Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano  
Sociedad Argentina de Medicina  
Buenos Aires, Argentina

## Prehipertensión durante el embarazo y riesgo de síndrome metabólico

Lei Q, Zhou X, Zhou Y-H, Mai C-Y, Hou M-M, Lv L-J y col., **Prehypertension During Normotensive Pregnancy and Postpartum Clustering of Cardiometabolic Risk Factors A Prospective Cohort Study.** *Hypertension.* 2016; 68:00-00DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07261.)

La no estratificación de los niveles de presión arterial (PA) puede subestimar el riesgo cardiovascular futuro en las mujeres embarazadas que presentan valores de PA en el rango de prehipertensión (120-139 / 80-89 mm Hg).



Se evaluó prospectivamente la relación entre las múltiples mediciones de PA antes del parto (de 11 a 13 semanas de gestación) y la aparición

de síndrome metabólico después del parto en 507 mujeres embarazadas normotensas después de un nacimiento de producto vivo. Mediante el uso de modelos de crecimiento de clases latentes, se identificaron los siguientes 3 distintivos grupos de trayectoria de PA diastólica (PAD): el grupo curva J bajo (34.2%; PAD de  $62.5 \pm 5.8$  a  $65.0 \pm 6.8$  mmHg), el grupo curva U moderado (52.6%; PAD de  $71.0 \pm 5.9$  a  $69.8 \pm 6.2$  mm Hg), y el grupo en forma de J-elevada (13.2%; PAD de  $76.2 \pm 6.7$  a  $81.8 \pm 4.8$  mm Hg).

Cabe destacar que el grupo de trayectoria en forma de J- elevada tenía niveles medios de PAD y PA sistólica dentro de la gama de pre-hipertensión de 37 y 26 semanas de embarazo, respectivamente. Entre las 309 mujeres que completaron los 1.6 años de seguimiento posparto, las mujeres en el grupo en forma de J- elevada tenían mayor probabilidad de desarrollar síndrome metabólico después del parto (odds ratio ajustado, 6.55; IC 95%, 1.79-23.92;  $p = 0.004$ ) que el grupo en forma de J- baja.

Por otra parte, un modelo parsimonioso incorporando PAD (la pertenencia al grupo en forma de J- elevada pero no en el grupo pre-hipertensión PAD como identificado por una sola medición) y los niveles elevados de glucosa en ayunas ( $> 4,99$  mmol / L) y triglicéridos ( $> 3,14$  mmol / L) a término fue desarrollado, con una buena discriminación y calibración para el síndrome metabólico posparto (c-estadística, 0.764; IC 95%, 0.674- 0.855;  $p < 0,001$ ).

Por lo tanto, la prehipertensión identificada por trayectorias PAD durante todo el embarazo es un factor de riesgo independiente para predecir el síndrome metabólico después del parto en mujeres embarazadas normotensas.

ALGO MÁS QUE UN  $\beta$ -BLOQUEANTE

**NABILA**  
Comprimidos ranurados nebivolol 2,5/5/10 mg

Cardioselectividad superior  
Nebivolol es el  $\beta$ -Bloqueante con mayor selectividad  $\beta_1$ .



Relación de selectividad sobre receptores adrenérgicos  $\beta_1$  vs.  $\beta_2$ .  
Nebivolol es 40,7 veces más selectivo sobre receptores  $\beta_1$  que sobre receptores  $\beta_2$ .



## Prediabetes y riesgo de diabetes

Abdul-Ghani M, DeFronzo Ralph A. and Jayyousi A. **Prediabetes and risk of diabetes and associated complications: impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance: does it matter?** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016, 19:394–399

El objetivo de esta revisión fue resumir el metabolismo distinto y fenotipo fisiopatológico de la glucosa alterada en ayunas (IFG) y la intolerancia a la glucosa (IGT) y las implicaciones clínicas posteriores en cuanto a futura diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el riesgo cardiovascular (CV).

Tanto la IFG como la IGT manifiestan los dos defectos principales de la DM 2, es decir, la resistencia a la insulina y la disfunción de las células  $\beta$ . Sin embargo, el sitio de la resistencia a la insulina y la forma de la disfunción de las células  $\beta$  difieren. Estos distintos fenotipos metabólicos y fisiopatológicos explican el mayor riesgo de enfermedad CV asociado con un aumento en la concentración de glucosa en plasma a las 2-h, que es IGT, en comparación con un aumento de la concentración de glucosa en plasma en ayunas (FPG), que es IFG. Además, el aumento en el riesgo futuro de DM 2 en los participantes del estudio está, al menos en parte, explicado por la fuerte correlación entre el aumento de la FPG y el aumento a las 2-h de la concentración de glucosa en plasma.

Finalmente, los estudios recientes han informado de la presencia de complicaciones microvasculares diabéticas, es decir, la retinopatía y la neuropatía, en la etapa de IGT. Por lo tanto, se requiere una carga de glucosa (por ejemplo, prueba de tolerancia oral a la glucosa) en los participantes del estudio con elevada concentración FPG para evaluar con precisión el riesgo futuro para DM 2, así como el riesgo CV para identificar el subgrupo de IFG que están en mayor riesgo y sujeto a un programa de intervención para disminuir su futuro de DM2 y riesgo CV.

## Tratamientos para DM y riesgo cardiovascular

Hippisley-Cox J, Coupland C. **Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care.** *BMJ* 2016; 354:i3477

Estudio realizado para evaluar las asociaciones entre los riesgos de enfermedad cardiovascular (CV), insuficiencia cardíaca (IC) y mortalidad por todas las causas (MTC) y los diferentes medicamentos para la diabetes en personas con diabetes tipo 2 (DM), en particular agentes más nuevos, incluyendo gliptinas y las tiazolidinedionas (glitazonas).

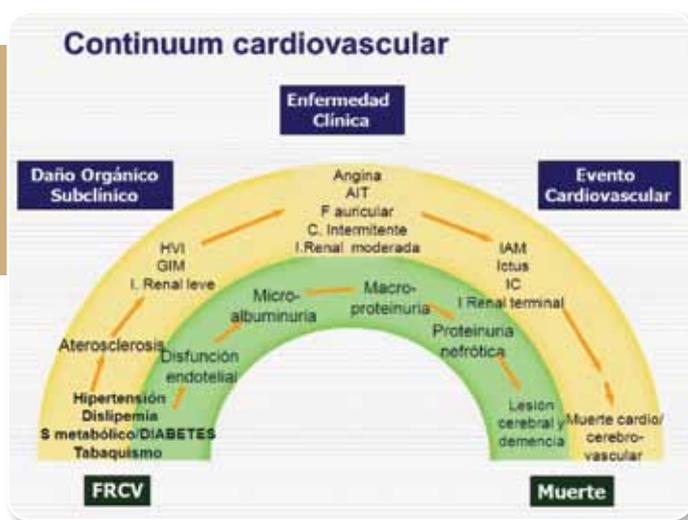
Es un estudio de cohorte abierto donde participaron 469,688 personas con DM de 25 a 84 años de edad entre el 1 de abril de 2007 y el 31 de enero de 2015. Los medicamentos utilizados para la diabetes (glitazonas, gliptinas, metformina, sulfonilureas, insulina, otros), solos y en combinación. Primera medida de resultado principal, primer diagnóstico registrado de enfermedad CV, IC y MTC registrada en la atención primaria de los pacientes, la mortalidad o registro del hospital.

Durante el seguimiento, 21, 308 pacientes (4.5%) recibieron prescripción para gliptinas y 32, 533 (6.9%) para gliptinas. En comparación con los no usuarios, las gliptinas se asociaron significativamente con un 18% menos de riesgo de MTC, un 14% menos de riesgo de IC, y ningún cambio significativo en el riesgo de enfermedad CV; los valores correspondientes para las gliptinas redujeron significativamente los riesgos en un 23% la MTC, en 26% para la IC, y en 25% para la enfermedad CV. En comparación con no tratamiento actual, no hubo asociaciones significativas entre la monoterapia con gliptinas y el riesgo de complicaciones. El tratamiento dual con gliptinas y metformina se asoció con una disminución del

riesgo de los tres resultados (reducciones del 38% para la IC, el 33% para las enfermedades CV y el 48% para la mortalidad por todas las causas). El triple tratamiento con metformina, sulfonilureas,

y gliptinas se asoció con una disminución del riesgo de los tres resultados (reducciones del 40% para la IC, el 30% de las enfermedades CV y el 51% de la MTC). En comparación con ningún tratamiento actual, la monoterapia con gliptina se asoció con un 50% menos de riesgo de IC, y el tratamiento dual con gliptinas y metformina se asoció con una disminución del riesgo de los tres resultados (reducciones del 50% para la IC, del 54% para enfermedad CV, y del 45% para MTC); el tratamiento dual con gliptinas y sulfonilureas se asoció con una reducción del riesgo del 35% para la IC y del 25% para la enfermedad CV; el tratamiento triple con metformina, sulfonilureas y gliptinas se asoció con una disminución de los riesgos de los tres resultados (reducciones del 46% para la IC, 41% para las enfermedades CV y el 56% de la MTC).

Los autores concluyen que hay diferencias clínicamente importantes en el riesgo de enfermedad CV, IC y MTC entre los diferentes medicamentos para la DM solos y en combinación. En general, el uso de gliptinas o gliptinas se asoció con una disminución de los riesgos de IC, enfermedad CV y MTC en comparación con la no utilización de estos fármacos.



### Qué es lo que ya se sabe sobre este tema

La enfermedad CV y la IC son las principales causas de morbilidad y mortalidad en las personas con DM.

Varios medicamentos para la diabetes se han asociado con un riesgo mayor no esperado de IC durante los ensayos clínicos.

Hay una necesidad de cuantificar los riesgos de los resultados clínicos en grandes poblaciones representativas de las personas con DM prescritas con estos fármacos durante períodos más largos.

### Que añade este estudio

Se encontraron diferencias clínicamente importantes en el riesgo de enfermedad CV, IC y MTC entre los diferentes medicamentos para la DM, solos y en combinación.

En comparación con la no utilización de gliptinas, el uso de gliptinas se asoció significativamente con un 18% menor riesgo de MTC, un 14% menor riesgo de IC, y ningún cambio significativo en el riesgo de enfermedad CV.

En comparación con los no usuarios de gliptinas, las gliptinas se asociaron significativamente con un 23% menor riesgo de MTC, un 26% menos de riesgo de IC y un 25% menos de riesgo de enfermedad CV.

## Es tiempo de repensar el uso de la insulina en diabetes tipo 2?

Erpeldinger S, Rehman MB, Berkhout C, Pigache C, Zerbib Y, Regnault F, y col. **Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials** *BMC Endocrine Disorders* 2016;**16**:39



Cuando los objetivos de glucosa en la sangre no se logran con la dieta y la intervención en el estilo de vida, se recomienda la insulina si el paciente ya está tomando medicamentos hipoglucemiantes. Sin embargo, el balance beneficio / riesgo de la insulina sigue siendo controvertido. El objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de la insulina versus fármacos hipoglucemiantes o la dieta / placebo en los puntos finales clínicamente relevantes.

Se trata de una revisión sistemática de la literatura, incluyendo todos los ensayos clínicos aleatorios (ECA) con insulina versus fármacos hipoglucemiantes o la dieta / placebo, publicados entre 1950 y 2013. Se utilizaron métodos estadísticos para validar y evaluar la validez in-

terna y dar cuenta de la heterogeneidad. Se calcularon los cocientes de riesgo (RR) con IC del 95%. Los resultados primarios fueron la mortalidad por todas las causas (MTC) y la mortalidad cardiovascular (CV). Las variables secundarias fueron los eventos CV no fatales, episodios de hipoglucemia, la muerte por cáncer y complicaciones macro o microvasculares.

Se incluyeron 20 ECA de los 1,632 estudios inicialmente identificados, y se analizaron 18,599 pacientes. La insulina no tuvo ningún efecto vs fármacos hipoglucemiantes en la MTC, RR: 0.99 (IC 95%, 0.92-1.06) o la mortalidad CV, RR: 0.99 (IC 95%, 0.90-1.09), ni frente a la dieta / placebo, RR: 0.92 (IC 95%, 0.80 a 1.07) y RR: 0.95 (IC 95%, 0.77-1.18), respectivamente. Tampoco se encontró efecto en los resultados secundarios. Sin embargo, la hipoglucemia grave fue más frecuente con la insulina en comparación con los fármacos hipoglucemiantes RR: 1.70 (IC 95%, 1.51-1.91).

Las limitaciones son, de los 2 únicos estudios disponibles a largo plazo, uno tenía defectos metodológicos y otro se detuvo antes de tiempo.

Los autores concluyen que no hay evidencia significativa de eficacia a largo plazo de la insulina sobre cualquier resultado clínico en DM2. Sin embargo, hay una tendencia a los efectos adversos clínicamente nocivos tales como aumento de peso y la hipoglucemia. El único beneficio podría limitarse a la reducción de la hiperglucemia a corto plazo. Esto debe ser confirmado con estudios adicionales.

### PARA LLEVAR

La insulina para la DM tipo 2 se debe utilizar solamente cuando ningún otro tratamiento es disponible.

## Impacto de la diabetes tipo 2 en China

Bragg F, Li L, Yang L, Guo Y, Chen Y, Bian Z, et al del China Kadoorie Biobank (CKB) collaborative group. **Risks and Population Burden of Cardiovascular Diseases Associated with Diabetes in China: A Prospective Study of 0.5 Million Adults**. *PLOS Medicine* Published: July 5, 2016 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002026>



En China, la prevalencia de diabetes (DM) está aumentando rápidamente, pero se sabe poco acerca de los riesgos asociados y carga poblacional de las enfermedades cardiovasculares (CV). Los autores evaluaron las asociaciones de la DM con las principales enfermedades CV y la relevancia de la duración de la DM y otros factores de riesgo modificables para estas asociaciones.

Se trata de un estudio prospectivo nacional que reclutó a 512,891 hombres y mujeres de edades comprendidas entre los 30 y 79 años del 25 junio de 2004 al 15 de julio de 2008 de diez diversas localidades de toda China. Durante ~ 7 años de seguimiento, se registraron 7,353 muertes CV y 25,451 eventos CV no fatales entre los 488,760 participantes sin enfermedad CV previa al inicio del estudio. La regresión de Cox dio proporciones de riesgo (HR) ajustado que compararon los riesgos de enfermedad en las personas con y sin DM.

En general, el 5.4% (n = 26,335) de los participantes tenían DM auto reportada (2,7%) o detectada (2,7%). Las personas con DM auto repor-

tada tenían un HR ajustado de 2.07 (IC 95%: 1,90 a 2.26) para la mortalidad CV. Hubo un significativo exceso de riesgo de evento coronario importante (2.44, IC 95% 2.18-2.73), accidente cerebrovascular isquémico (1.68; IC 95%: 1.60-1.77), y la hemorragia intracerebral (1.24, IC 95% 1.07-1.44). La DM detectada mediante cribado también se asoció con significativo, aunque más modesto, exceso de riesgo CV, con las correspondientes HRs de 1.66 (IC 95% 1.51-1.83), 1.62 (IC 95% 1.40-1.86), 1.48 (IC 95% 1.40-1.57) y 1.17 (IC 95% 1.01-1.36), respectivamente. Entre las personas con DM, el riesgo CV aumenta progresivamente con la duración de la DM y con el número de otros factores de riesgo CV modificables. Suponiendo una asociación causal, la DM representa en la actualidad ~ 0,5 millones (489,676; IC 95% 335,777-681,202) muertes CV cada año en China.

Los autores concluyen que entre los adultos chinos, la DM se asocia con un aumento significativo de riesgo de eventos CV mayores. El aumento de la prevalencia y la edad más temprana de inicio de la DM presagian una mayor carga de enfermedad atribuible a la DM en China.

## Pueden los fármacos antihipertensivos reducir el riesgo de demencia independientemente de los efectos de la presión arterial?

Tully PJ, Dartigues JF, Debette S, Helmer C, Artero S, Tzourio C. **Dementia risk with antihypertensive use and blood pressure variability: A cohort study.** *Neurology*. 2016 Jul 8 [Epubahead of print].doi: 10.1212/WNL.0000000000002946. PMID: 27402894

El objetivo de los autores era determinar la asociación entre las clases de drogas antihipertensivas y la incidencia de demencia controlando la variabilidad de la presión arterial (VPA) en los 4 años anteriores

Un total de 6,537 participantes (edad media 79 años, 62% mujeres) en un estudio prospectivo de cohorte basado en la población tuvieron un seguimiento prospectivo de la incidencia de demencia. Un período de tiempo de retraso de 4 años se ha creado para clasificar la exposición al fármaco y medir la presión arterial. La VPA (coeficiente porcentual de variación [CV]) fue regresionado contra 9 clases de fármacos antihipertensivos (VPAreg). Se utilizaron modelos de regresión de Cox para determinar los cocientes de riesgos (HRs) para la incidencia de demencia de acuerdo a la clase de drogas, ajustado para la presión arterial media, covariables, y VPA o VPAreg.

Durante una media de seguimiento (8.4 años; rango intercuartil, 6.7-9.0), el menor riesgo de demencia, después del ajuste por la CV-VPA, se asoció con los antagonistas de calcio no dihidropiridínicos (HR, 0.56; IC 95%, 0.31 a 1.00; P=0.05) y los diuréticos de asa (HR, 0.45; IC 95%, 0.22-0.93; p = 0.03).

Los análisis restringidos a los usuarios de drogas antihipertensivas dieron resultados similares para los bloqueadores de canales de calcio



(no dihidropiridínicos, (HR, 0.52; IC 95%, 0.28 a 0.95; P = 0.03) y los diuréticos de asa (HR, 0.40; IC 95%, 0.19-0.83; P=0.01). Para todas las VPA sistólica por fármaco antihipertensivo, P < 0.05.

Las limitaciones fueron la incapacidad para determinar las relaciones dosis-respuesta

En conclusión, los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos y los diuréticos de asa se asocian con un riesgo reducido de demencia independiente de la VPA en los precedentes cuatro años. La VPA sistólica no es el principal mecanismo a través del cual los fármacos antihipertensivos producen menor riesgo de demencia

### ¿Por qué esto es importante?

La VPA sistólica no era el principal mecanismo por el cual las clases de fármacos antihipertensivos reducen el riesgo de demencia.

Los médicos podrían considerar los potenciales efectos sobre el riesgo de demencia cuando prescriben fármacos antihipertensivos específicos.

## Que meta de PA para los ancianos con diabetes?

Solini A and Grossman E. **What Should Be the Target Blood Pressure in Elderly Patients With Diabetes?** *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 2):S234-S243

La hipertensión (HAT) es muy común en los ancianos con diabetes (DM) tipo 2. La coexistencia de HAT y la DM puede ser devastadora para el sistema cardiovascular, y en estos pacientes, el control estricto de la presión arterial (PA) es particularmente beneficioso.

Hay poca información disponible sobre los niveles meta de PA en pacientes hipertensos de edad avanzada con DM, y por lo tanto se ha hecho extrapolación de los datos de la población general. Sin embargo, es difícil extrapolar de la población en general a estas personas

frágiles, que suelen tener hipertensión sistólica aislada, comorbilidades, daño orgánico, enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal y que tienen una tasa alta de hipotensión ortostática y postprandial. Sobre la base de la evidencia disponible, los autores proporcionan argumentos que apoyan el enfoque individualizado en estos pacientes.

El blanco de la PA debe basarse en las enfermedades concomitantes, cambios ortostáticos en la PA y el estado general de los pacientes. Se recomienda reducir la PA en el paciente anciano con DM a <140-150 / 90 mmHg, pro-

curando que el paciente se encuentre en buen estado. En pacientes con hipertensión sistólica aislada, el mismo objetivo es razonable procurando una PA diastólica > 60 mmHg. En los pacientes con enfermedad arterial coronaria y en aquellos con hipotensión ortostática, la excesiva disminución de la PA debe ser evitada. En los pacientes hipertensos de edad avanzada con DM, los niveles de PA deben ser vigilados estrechamente tanto de sentado como en la posición de pie, y el tratamiento debe adaptarse para evitar la caída excesiva de la presión arterial

## ACCIÓN ANTIHIPERTENSIVA SINÉRGICA

Con mayor eficacia, flexibilidad y menos efectos adversos que amlodipino en monoterapia.

Olmesartán

Un antagonista del receptor de angiotensina II

+

Amlodipino

Un bloqueante de los canales de calcio

**ILTUXAM®**  
Olmesartán y amlodipino



## Presión arterial y complicaciones en pacientes con DM

Adamsson Eryd S, Gudbjörnsdóttir S, Manhem K, Rosengren A, Svensson AM, Miftaraj M y col. **Blood pressure and complications in individuals with type 2 diabetes and no previous cardiovascular disease: national population based cohort study.** *BMJ* 2016; 354: 4070

Estudio realizado para comparar el riesgo asociado con la presión arterial (PA) sistólica que cumple con las recomendaciones actuales (es decir, <140 mm Hg) con el riesgo asociado con niveles más bajos en los pacientes que tienen diabetes (DM) tipo 2 y sin enfermedad cardiovascular (CV) previa.

Es un estudio de cohorte de base poblacional con registros clínicos nacionales (2006-12) de 861 unidades de atención primaria de Suecia y consultas externas hospitalarias. El seguimiento medio fue de cinco años.

Fueron 187,106 pacientes registrados en el Registro Nacional de Diabetes sueco que tenían DM por al menos un año, de 75 años de edad o menores y sin enfermedad CV u otra importante.

Los eventos clínicos se obtuvieron de los registros de alta hospitalaria y de muerte en relación con infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, un compuesto de infarto agudo de miocardio e ictus (enfermedad cardiovascular), enfermedad cardíaca coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad total. Las razones de riesgo (RR) fueron estimadas para los diferentes niveles de la PA sistólica basal con características clínicas y los datos de prescripción de medicamentos como covariables

El grupo con la PA sistólica más baja (110-119 mm Hg) tenían un riesgo significativamente menor de infarto de miocardio agudo no fatal (RR ajustada 0.76, IC 95 0.64 a 0.91; p = 0,003), infarto de miocardio agudo total (0.85: 0.72 a 0.99; P = 0.04), enfermedad CV no mortal (0.82: 0.72 a 0.93; p = 0.002), enfermedad CV total (0.88, 0.79 a 0.99; P = 0.04), y enfermedad coronaria no fatal (0.88, 0.78 a 0.99; P = 0.03) en comparación con el grupo de referencia (130-139 mm Hg). No hubo indicación de una relación de curva J entre

la PA sistólica y los puntos finales, con la excepción de insuficiencia cardíaca y mortalidad total.

Los autores concluyen que una PA sistólica menor que la actualmente recomendada se asoció con un riesgo significativamente menor de eventos CV en pacientes con DM tipo 2. La asociación entre la PA baja y aumento de la mortalidad podría deberse a enfermedades concomitantes antes que al tratamiento antihipertensivo.

### Qué es lo que ya se conocía

La hipertensión es uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad CV y el manejo de la hipertensión es una alta prioridad en el tratamiento de la DM tipo 2.

Las recientes directrices de hipertensión han subido la meta de PA en los pacientes con DM de <130 mmHg a <140 mmHg debido a la falta de estudios aleatorizados concluyentes para apoyar una meta inferior, junto con los estudios observacionales que muestran una curva J entre la PA y complicaciones.

### Que incorpora este estudio

Una PA sistólica menor de la recomendada actualmente está asociada con un riesgo significativamente menor de eventos CV en pacientes con DM tipo 2.

El ajuste para comorbilidad, principalmente por la exclusión de los pacientes con enfermedad CV previa, elimina la relación curva J entre PA y el ictus, infarto de miocardio y enfermedad coronaria

La asociación entre la PA baja y el aumento de la mortalidad podría ser causada por enfermedades concomitantes antes que por el tratamiento antihipertensivo



## Estatinas a dosis altas reducen la recurrencia de ictus en DM tipo 2

Liu CH, Chen TH, Lin MS, Hung MJ, Chung CM, Cherng WJ, y col. **Ezetimibe-Simvastatin Therapy Reduce Recurrent Ischemic Stroke Risks in Type 2 Diabetic Patients.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(8):2994-3001. doi: 10.1210/jc.2016-1831. PMID: 27270238

Las estatinas son la principal terapia hipolipemiente para los pacientes con DM tipo 2. La evidencia reciente sugiere los efectos protectores cardiovasculares de la ezetimiba-simvastatina en pacientes con síndrome coronario agudo.

El objetivo fue investigar el efecto de la terapia de combinación de ezetimiba-simvastatina sobre la prevención del ictus en pacientes con accidente cerebrovascular de la diabetes.

Un estudio que respalda las directrices del ACC / AHA 2013. Es un ensayo de cohorte retrospectivo de 2411 pacientes con diabetes (DM) tipo 2 en base de Datos Taiwan's National Health Insurance Research que fueron admitidos por ictus isquémico (IS). Los pacientes fueron divididos en 564 que habían sido prescritos a ezetimiba 10 mg/simvastatina 20 mg (EZ-SIM), 1510 recibían 40 mg de atorvastatina (ATOR), y 337 con 20 mg de simvastatina sola (SIM).

Los resultados primarios fueron IS, infarto de miocardio y muerte por cualquier causa. Los pacientes fueron seguidos desde la hospitalización hasta la muerte, la pérdida de seguimiento, o terminación del estudio.

### RESULTADOS CLAVE

- El IS recurrente era más común en el grupo de SIM (16.9%), seguido de EZ-SIM (9.2%) y ATOR (7.5%).
- El IS recurrente fue mayor con la SIM vs ATOR (HR, 2.03; IC 95%, 1.46-2.82) y EZ-SIM (HR, 1.69; IC 95%, 1.14-2.50), pero no fue diferente entre EZ-SIM y ATOR (HR, 1.20; IC 95%, 0.85-1.69).
- La incidencia del punto final compuesto fue también más alta para SIM (28.2%), seguida de ATOR (16.1%) y EZ-SIM (15.4%).

### LIMITACIONES

- La información tal como el perfil lipídico y el consumo de alcohol no estaban disponi-

bles y pueden ser importantes factores de confusión.

- El perfil lipídico basal y niveles de C-LDL eran desconocidos.
- No está claro si los resultados son aplicables a otras etnias o pacientes sin DM tipo 2.

### POR QUÉ ES IMPORTANTE

El accidente cerebrovascular es una causa importante de discapacidad, y la prevención secundaria y modificación de los factores de riesgo son fundamentales para prevenir la recurrencia.

Los autores concluyen que la terapia antilipídica de alta potencia reduce eficazmente el riesgo de recurrencia de IS en pacientes diabéticos independientemente de ATOR o terapia de combinación EZ-SIM.

## Índice de masa corporal y muerte por toda causa

The Global BMI Mortality Summary. **Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents** *Lancet* Published Online July 13, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)

**E**l sobrepeso y la obesidad están aumentando en todo el mundo. Para ayudar a evaluar su relevancia para la mortalidad en poblaciones diferentes los autores analizaron datos meta-análisis de estudios prospectivos de índice de masa corporal (IMC), limitando la confusión y la causalidad restringiendo análisis a los no fumadores y excluyendo los con enfermedad pre-existente y los primeros 5 años de seguimiento.

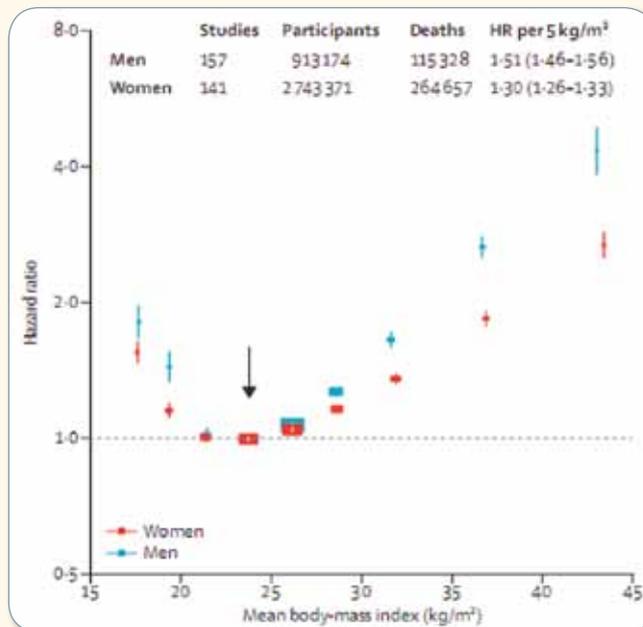
De 10, 625, 411 participantes de Asia, Australia, Nueva Zelanda, Europa y América del Norte de 239 estudios prospectivos (media de seguimiento 13.7 años, IQR 11.4-14.7), 3, 951, 455 personas en 189 estudios fueron no fumadores sin enfermedades crónicas en el reclutamiento que sobrevivieron 5 años, de los cuales 385, 879 murieron. Los análisis primarios son de estas muertes, y las razones de riesgos ajustados el estudio, la edad, el sexo (HRs), relacionados con el IMC 22.5- <25.0 kg / m<sup>2</sup>.

La mortalidad de toda causa fue mínima para IMC de 20.0-25.0 kg / m<sup>2</sup> (HR 1.00, 95% IC 0.98-1.02 para IMC de 20.0- <22.5 kg / m<sup>2</sup>; 1.00, 0.99-1.01 para IMC 22.5-<25.0 kg / m<sup>2</sup>), y aumentó significativamente por debajo de este rango (1.13, 1.09-1.17 para IMC 18.5-<20.0 kg / m<sup>2</sup>; 1.51, 1.43-1.59 para IMC 15.0-<18.5) y en todo el rango de sobrepeso (1.07, 1.07-1.08 para IMC 25.0-<27.5 kg / m<sup>2</sup>; 1.20, 1.18-1.22 para IMC 27.5- <30.0 kg / m<sup>2</sup>). El HR para obesidad grado 1 (IMC 30.0- <35.0 kg / m<sup>2</sup>) fue de 1.45, IC 95% 1.41-1.48; la HR para la obesidad grado 2 (35.0- <40.0 kg / m<sup>2</sup>) fue de 1.94, 1.87-2.01; y la HR para obesidad grado 3 (40.0- <60.0 kg / m<sup>2</sup>) fue de 2.76, 2.60-2.92. Para el IMC de más de 25.0 kg / m<sup>2</sup>, la mortalidad aumentó aproximadamente log-lineal con el IMC; la HR por 5 kg / m<sup>2</sup> unidades mayor de IMC fue de 1.39 (1.34-1.43) en Europa, 1.29 (1.26-1.32) en América del Norte, 1.39 (1.34- 1.44) en el este de Asia, y 1.31 (1.27-1.35) en Australia y Nueva Zelanda. Este HR por 5 kg / m<sup>2</sup> unidades mayor de IMC (para IMC de más de 25 kg / m<sup>2</sup>) fue mayor en los jóvenes que en las personas mayores (1.52; IC 95%: 1.47-1.56, para el IMC medido a 35-49 años versus 1.21, 1.17-1.25, para el IMC en los de 70-89 años; p heterogeneidad <0.0001), mayor en hombres que en mujeres (1.51, 1.46-1.56, vs 1.30, 1.26-1.33; p heterogeneidad <0.0001), pero similar en los estudios auto-reportados y de IMC medido.

En conclusión, las asociaciones tanto de sobrepeso y obesidad con una mayor mortalidad por todas las causas fueron ampliamente consistentes en cuatro continentes. Este hallazgo apoya las estrategias para combatir el espectro completo de exceso de adiposidad en muchas poblaciones.

### La evidencia antes de este estudio

Un estudio previo ha afirmado que con relación al peso normal (definida por la OMS como un IMC de 18.5- <25.0 kg / m<sup>2</sup>), sobrepeso



ASOCIACIÓN DEL IMC CON TODA CAUSA DE MUERTE, POR SEXO

estudios prospectivos en 32 países de Asia, Australia y Nueva Zelanda, Europa o América del Norte, alrededor de 4 millones de los cuales eran no fumadores sin enfermedad crónica en el reclutamiento que fueron seguidos por lo menos 5 años después.

### Valor añadido de este estudio

The Global BMI Mortality Collaboration ha combinado varias características para ayudar a guiar la política de salud pública internacional.

En primer lugar, se trata de una comparación detallada y estandarizada de las asociaciones de IMC con la mortalidad entre los estudios prospectivos en cuatro continentes.

En segundo lugar, este análisis ha sido integral que abarcó los datos del 97% de los participantes elegibles en los estudios de cohorte prospectivos relevantes.

En tercer lugar, el estudio subdivide rango de IMC normal de la OMS, que es excesivamente amplio.

Por último, el enfoque del estudio debería haber reducido los potencialmente distorsionadores efectos del consumo de tabaco y la mala salud en el IMC debido a que los análisis primarios fueron de los no fumadores sin enfermedad previa que sobrevivieron al menos 5 años.

### Implicaciones de todas las pruebas disponibles

Este análisis ha demostrado que tanto el sobrepeso y la obesidad (todos los grados) se asociaron con un aumento de la mortalidad por todas las causas. En el rango de IMC superior a 25 kg / m<sup>2</sup> (el límite superior del rango normal de la OMS), la relación entre el IMC con la mortalidad era fuerte y positivo en cada región del mundo que estudiaron (excepto, quizás, al sur de Asia, donde el número de muertes era pequeño), prestar apoyo a las estrategias de lucha contra todo el espectro de exceso de adiposidad en todo el mundo. Estos resultados desafían las recientes sugerencias de que el sobrepeso y la obesidad moderada no se asocian con una mayor mortalidad, sin pasar por la especulación sobre hipotéticos efectos metabólicos de protección del aumento de la grasa corporal en individuos aparentemente sanos.

(IMC 25.0- <30.0 kg / m<sup>2</sup>) y la obesidad de grado 1 (30.0- <35.0 kg / m<sup>2</sup>) no están asociados con una mayor mortalidad por todas las causas. Sin embargo, estimaciones fiables de la relevancia causal de IMC con la mortalidad deberían limitar los efectos de la causalidad inversa, debido a que enfermedades crónicas y el tabaco pueden afectar per se el IMC.

Para ayudar a lograr estas estimaciones, se estableció el Global BMI Mortality Collaboration, que involucró el análisis de los datos individuales-participantes de unos 10.6 millones de adultos en 239

## Efectos de la aspirina en la recurrencia de ictus

Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norrving B, Mehta Z, **Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomized trials** *Lancet* 2016; 388:365-375

La aspirina se recomienda para la prevención secundaria después de un ataque isquémico transitorio (TIA) o ictus isquémico sobre la base de ensayos que muestran una reducción del 13% en el riesgo a largo plazo de accidente cerebrovascular (ACV) recurrente. Sin embargo, el riesgo de ACV importante es muy alto para sólo los primeros pocos días después de un TIA y ACV isquémico menor, y los estudios observacionales muestran sustancialmente mayores beneficios del tratamiento médico temprano en la fase aguda que es que los estudios a más largo plazo. Los autores tienen la hipótesis de que los beneficios a corto plazo de la aspirina han sido subestimados.

Agruparon los datos de pacientes individuales de todos los estudios aleatorios de aspirina versus control en la prevención secundaria después de un TIA o ictus isquémico, estudiaron los efectos de la aspirina sobre el riesgo y la gravedad de ACV recurrente, estratificado por los siguientes períodos de tiempo: menos de 6 semanas, 6-12 semanas, y más de 12 semanas después de la aleatorización. Se comparó la gravedad de los ACV recurrentes tempranos entre los grupos de tratamiento con cambio de análisis de la puntuación de la escala de Rankin modificada (mRS). Para entender los posibles mecanismos de acción, también estudiaron la evolución temporal de la interacción entre los efectos de la aspirina y del dipiridamol en la prevención secundaria del ictus. En un análisis más detallado se agruparon los datos de los ensayos de aspirina versus control donde los pacientes fueron asignados al azar a menos de 48 horas después de un importante ACV agudo, estratificados según la gravedad del déficit neurológico basal, para establecer el curso temporal temprano del efecto de la aspirina sobre el riesgo de ictus isquémico recurrente y en qué se diferencia por la gravedad al inicio del estudio.

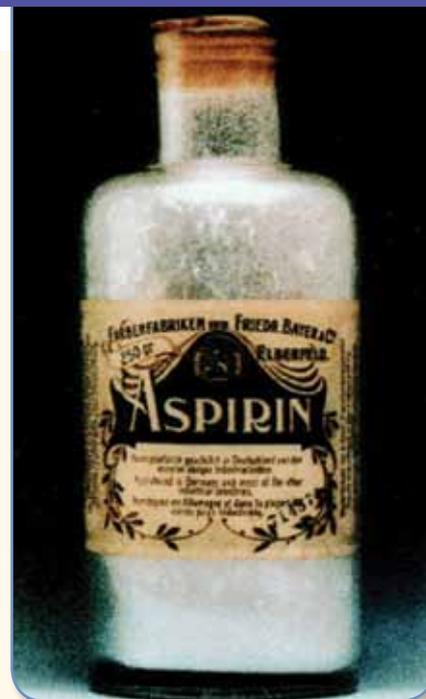
Agruparon los datos de 15, 778 participantes de 12 ensayos de aspirina versus control en prevención secundaria. La aspirina redujo el riesgo a 6 semanas de ACV isquémico recurrente en un 60% (84 de 8,452 participantes en el grupo de aspirina tuvieron un ACV isquémico frente a 175 de 7,326; hazard ratio [HR] 0.42, IC 95% 0.32-0.55,  $p < 0.0001$ ) y la incapacidad o ictus isquémico fatal en alrededor del 70% (36 de 8,452 vs 110 de 7,326; 0.29, 0.20-0.42,  $p < 0.0001$ ), con mayor beneficio en pacientes con TIA o ictus menor (a 0-2 semanas, dos de los 6,691 participantes en el grupo de aspirina con TIA o ictus menor tenían incapacidad o ACV isquémico fatal frente a 23 de 5,726 en el grupo de control, HR 0.07, IC 95% 0.02-0.31,  $p = 0.0004$ ; a 0-6 semanas, 14 vs 60 participantes, 0.19, 0.11-0.34,  $p < 0.0001$ ). El efecto de la aspirina sobre el ACV isquémico recurrente temprano

no se debió en parte a una reducción sustancial en la severidad (mRS análisis de cambio odds ratio [OR] 0.42, 0.26-0.70,  $p = 0.0007$ ). Estos efectos fueron independientes de la dosis, las características del paciente, o la etiología del TIA o del ictus. Alguna mayor reducción en el riesgo de ACV isquémico acumulado por la aspirina sola versus el control a 6-12 semanas, pero no había ningún beneficio después de 12 semanas (riesgo de ictus OR 0.97, 0.84-1.12,  $p = 0.67$ ; la gravedad de cambio mRS OR 1.00, 0.77-1.29,  $p = 0.97$ ). Por el contrario, dipiridamol más aspirina versus aspirina sola no tuvo ningún efecto sobre el riesgo o la gravedad del ACV isquémico recurrente dentro de las 12 semanas (OR 0.90; IC 95%: 0.65-1.25,  $p = 0.53$ ; cambio mRS OR 0.90, 0.37-1.72,  $p = 0.99$ ), pero dipiridamol redujo el riesgo a partir de entonces (0.76, 0.63-0.92,  $p = 0.005$ ), en particular la incapacidad o ACV isquémico fatal (0.64, 0.49-0.84,  $p = 0.0010$ ). Agruparon los datos de 40,531 participantes de tres ensayos de aspirina versus control en ictus agudo severo. La reducción en el riesgo de ACV isquémico recurrente a los 14 días fue más evidente en los pacientes con déficit basal menos grave, y era considerable, para el segundo día después de comenzar el tratamiento (2-3 días HR 0.37 IC 95% 0.25-0.57,  $p < 0.0001$ ).

Los autores concluyen que los hallazgos confirman que el tratamiento médico reduce sustancialmente el riesgo de ACV recurrente temprano después de un TIA y ACV menor e identificar a la aspirina como la intervención clave. El beneficio considerable temprano de la aspirina garantiza la educación pública acerca de la auto-administración después de un posible TIA. El efecto previamente no reconocido de la aspirina sobre la gravedad del ACV recurrente temprano, el beneficio disminuye con el uso a largo plazo, y el curso contrastante de los efectos del dipiridamol tiene implicaciones para la comprensión de los mecanismos de acción.

### LA EVIDENCIA ANTES DE ESTE ESTUDIO

Las revisiones sistemáticas anteriores de los estudios aleatorios de aspirina versus placebo en la prevención secundaria después de un ataque isquémico transitorio (TIA) o ictus isquémico reportó sólo una reducción relativa del 13% en el riesgo de ACV recurrente. Las revisiones sistemáticas de ensayos de aspirina en el tratamiento de los pacientes hospitalizados con ictus agudo también informaron de una reducción del 13% en el riesgo a corto plazo de ACV recurrente o hemorragia intracerebral. Sin embargo, los estudios observacionales han sugerido beneficios mucho más sustanciales de tratamiento médico urgente después de un TIA o ictus menor, con el riesgo de ACV recurrente temprano reducido hasta



en un 80%, y una posible reducción en la gravedad del evento. El curso temporal de beneficio de la aspirina no se había estudiado en ensayos aleatorios o en ninguna revisión sistemática posteriores. Por lo tanto, se realizó un análisis combinado de los datos de pacientes individuales de todos los ensayos disponibles de aspirina versus control después de TIA o ictus isquémico.

### VALOR AÑADIDO DE ESTE ESTUDIO

El análisis de los datos de los ensayos de la aspirina en la prevención secundaria después de un TIAe ictus isquémico muestran que el efecto de la aspirina sobre el riesgo de eventos recurrentes tempranos ha sido subestimado. Se demuestra una reducción sustancial en el riesgo temprano de todos los ictus, ictus isquémico e infarto de miocardio agudo. También se encontró que una parte importante de los beneficios tempranos de la aspirina se debe a una reducción no reconocida previamente en la severidad del ACV isquémico recurrente temprano, resultante en un 80-90% de reducción en el riesgo temprano de ACV isquémico recurrente fatal o incapacidad después de un TIAe ictus menor. Aunque estos ensayos incluyeron pocos pacientes en los primeros días después del TIA o ictus, encontraron reducciones similares en el riesgo de ictus isquémico recurrente con aspirina en los estudios de ictus isquémico agudo.

### INTERPRETACIÓN DE TODAS LAS PRUEBAS DISPONIBLES

El tratamiento médico urgente reduce sustancialmente el riesgo de ictus recurrente temprano después de un TIA y ACV menor y el uso temprano de la aspirina es la intervención clave. Los servicios médicos deberían dar aspirina tan pronto como sea posible y la educación pública debe orientarse a la auto-administración después de los síntomas neurológicos transitorios desconocidos sugestivos de amenaza de ictus.

## Diferencias en las guías de colesterol entre US y Europa

Lee JC, Zdrojewski T, Pencina MJ, Wyszymirski A, Lachacz M, Opolski G et al. **Population Effect of Differences in Cholesterol Guidelines in Eastern Europe and the United States.** *JAMA Cardiol* 2016; Jul 6:[Epubahead of print].

### PREGUNTAS DEL ESTUDIO:

¿Cuál es el efecto relativo de las guías del American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) y de la Sociedad Europea de Cardiología de colesterol / Sociedad Europea de Aterosclerosis (ESC / EAS) cuando se aplican a una muestra basada en la población?

Los autores utilizaron datos representativos a nivel nacional de 3,055 adultos de 40-65 años a partir de la 2007-2012 del National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) de los Estados Unidos y de 1,060 adultos de 40-65 años a partir de la encuesta de 2011 para Polonia. El número y características de los adultos recomendados para el tratamiento con estatinas según las directrices del ACC / AHA y ESC / EAS fueron evaluados, y las características se compararon entre los adultos con recomendaciones discordantes.

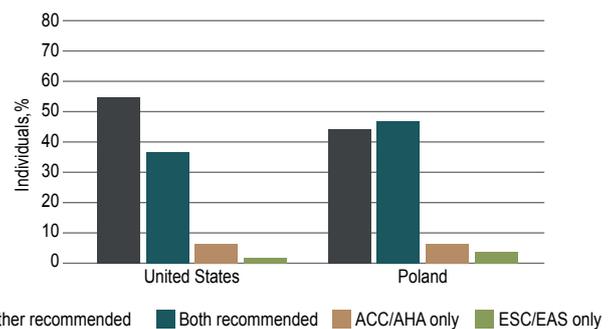
Los 3,136 adultos estadounidenses de 40-65 años las estimaciones de la población se traducen en 97,9 millones de adultos. Del mismo modo, los 1,060 adultos polacos en NATPOL (2011) 40-65 años de edad representan 13.5 millones de adultos. La cohorte de Estados Unidos tuvo una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) (es decir, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio), de obesidad y diabetes, pero menos fumadores y más usuarios de estatinas. Utilizando los datos ponderados, en los Estados Unidos, el 43.8% de los adultos se recomienda para el tratamiento con estatinas según las directrices de la ACC / AHA, y el 39.1% según las directrices de la ESC/ EAS. En Polonia, el 49.9% de los adultos se recomienda para el tratamiento con estatinas por las guías ACC / AHA en comparación con 47.6% bajo las directrices de la ESC/EAS. Entre los individuos sin enfermedad cardiovascular y que no toman estatinas actualmente, el 11.0% de los de US y el 10.5% de los adultos polacos tenían recomendaciones de las guías discordantes. En comparación con los individuos recomendados para el tratamiento con estatinas por las directrices de EAS / ESC, pero no por las directrices del ACC / AHA, aquellos recomendados para el tratamiento con estatinas por las guías ACC / AHA sólo tenían menos enfermedad renal crónica; sin embargo, estos individuos también eran

más propensos a fumar, tener una menor C-HDL, y tener una mayor predicción de riesgo a 10 años de ECV.

En conclusión, a pesar de las diferencias en las directrices ACC/AHA y EAS / ESC, el número de adultos de 40-65 años recomendados para la terapia reductora del colesterol bajo cada guía fueron similares cuando se aplica a muestras representativas a nivel nacional, tanto de los Estados Unidos como de Polonia. Recomendaciones discordantes fueron impulsadas por las diferencias en las ecuaciones de riesgo utilizadas en las dos guías y diferentes recomendaciones para los adultos con enfermedad renal crónica.

### PERSPECTIVA:

Los resultados son interesantes porque las pautas varían considerablemente, con el ACC / AHA que conduce a mucho mayor uso de estatinas en la «prevención primaria». Si bien el beneficio real de cada directriz se desconoce, en el análisis final, los costos de estatinas sociales son similares. Los datos de costo / beneficio deberían estar disponibles a través de bases de datos nacionales de atención de la salud en muchos países u organizaciones de mantenimiento de la salud en los Estados Unidos.



Proporción de adultos en los Estados Unidos y Polonia con recomendaciones concordantes y discordantes para la terapia con estatinas bajo las directrices del ACC/AHA y de la ESC / EAS.

MÁS DE  
**55**  
MILLONES

de comprimidos  
desde el 2007

MÁS DE  
**30**  
MIL

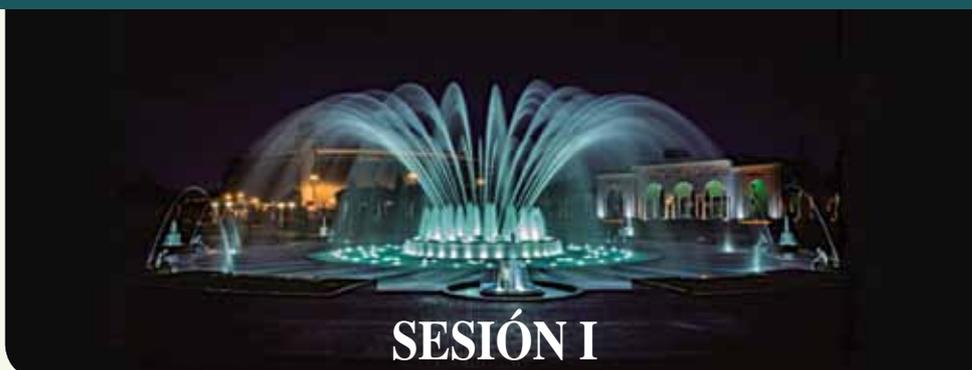
pacientes  
al año

MÁS DE  
**1,8**  
MILLONES

de tratamientos  
mensuales

  
**COLMIBE**<sup>®</sup>  
atorvastatina + ezetimibe

# Resúmenes de conferencias presentadas en el IX Congreso Internacional Diabetes, Aterosclerosis y Nutrición – APOA 2016. 7 al 9 de julio 2016. Lima, Perú



## GENÉTICA Y EPIGENÉTICA EN OBESIDAD

**Bertha Gallardo Jugo**  
E-mail: [betty\\_gallardo@hotmail.com](mailto:betty_gallardo@hotmail.com)

La obesidad se considera una enfermedad compleja y multifactorial y es resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales que influyen en la respuesta individual a la dieta y la actividad física.

La obesidad tiene efectos deletéreos y se asocia con trastornos crónicos como hipertensión, diabetes, dislipemias y enfermedades cardiovasculares.

En la actualidad, una o más de cada 10 personas la padecen. Se considera que 502 millones de ciudadanos, 205 millones son hombres y 297 millones son mujeres que padecen de obesidad, haciendo de esta enfermedad un problema de salud pública.

El 25-35% de los casos de obesidad ocurren en familias en las que el peso de los padres es normal; sin embargo, el riesgo de obesidad de un niño es cuatro veces mayor si uno de sus padres es obeso y ocho veces mayor si ambos lo son, lo que nos habla del carácter hereditario de esta enfermedad. Según OMS el 10,4 % de los niños de 6 - 20 meses son obesos, y su prevalencia de sobrepeso es del 31.5%.

La genética, en su búsqueda para encontrar genes que podrían explicar las causas de la obesidad evaluó los 165 síndromes que según OMIM están asociados a obesidad como el síndrome de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Börjesson-Forsman-Lehmann, Smith-Magenis, o steodistrofia hereditaria de Albright; sin embargo, la mayoría de personas que padecen de obesidad, sólo presentan IMC aumentado.

Por estudios de escaneo genómico se han detectado 600 regiones cromosómicas relacionadas con la obesidad y cerca de 20-30 genes que determinan que el 40-70% de la variabilidad del peso corporal es atribuido a la herencia génica.

Existen alteraciones monogénicas, es decir alteraciones en la estructura de un gen que lleva a la obesidad y estas están relacionadas:

1. Genes que controlan las vías reguladoras del hambre y la saciedad como el neuropéptido Y, el gen agouti, la grelina como sustancias orexigénicas; la leptina y su receptor, la pro-opiomelanocortina y su receptor, péptido Y como anorexígenas
2. Genes reguladores del gasto energético (lipólisis, lipogénesis) como los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos, la proteína de unión a la secuencia CAAT (CEBP), las proteínas desacoplantes de la fosforilación oxidativa
3. Genes reguladores del crecimiento y diferenciación de los adipocitos como PPAR $\alpha$ .

Estas formas monogénicas de obesidad representan aproximadamente 7% de la obesidad infantil severa de inicio temprano. Esta obesidad

severa existe en menos de 0.01% de la población, por lo que estas mutaciones son raras.

La epigenética que es la forma de regulación génica en células especializadas, que no implica cambios en la secuencia del ADN, explicaría la alta frecuencia de la obesidad.

Los mecanismos epigenéticos son

1. La metilación del ADN.
2. Modificaciones covalentes en aminoácidos terminales de las histonas.
3. Los RNAs no codificantes, entre los que destacan los micro RNAs (miRNAs). En la metilación del ADN es importante la entrega de grupos metilo como el ácido fólico, vitaminas B12, B6, B2, betaína, colina, biotina etc. Las sustancias llamadas bioactivas, que interfieren con el grado de metilación son el selenio, el bisfenol A, el tocoferol, la genisteína de la soya, el disulfurodialílico (ajos), los polifenoles del té verde y la betaína.

Entre las modificaciones covalentes en aminoácidos terminales de las histonas están: metilación, acetilación, biotinización, fosforilación, ribosilación. Las modificaciones más importantes son las acetilaciones las cuales se activan por los isotiocianatos, sulfuro de dialilo, ginesteína, cafeína resveratrol, inhibidores de las deacetilasas, así como hipoxia, estrés oxidativo, inflamaciones, glucosa y se inactiva por biotina, garcinol, teofilina, cobre, níquel, inhibidores de las acetilasas, estrógenos etc. Por lo tanto, la epigenética es la plasticidad del genoma que permitiría su mejor adaptación al medio. Estos cambios epigenéticos se manifiestan durante todo el tiempo de desarrollo siendo mayores durante los periodos ventana como es la gametogénesis, concepción, crecimiento y maduración.

Es de gran importancia la nutrición materna, se conoce el riesgo de obesidad en recién nacidos de bajo peso estaría relacionado con las marcas de genes ahorradores que habrían favorecido el almacenamiento eficiente de energía en forma de grasa. Con una alimentación normal esta ventaja evolutiva se convierte en una consecuencia perjudicial. Estas marcas pueden ser modificadas al alimentar a las madres con dadores del grupo metilo (ácido fólico). En humanos, la ingesta de una dieta rica en grasa, incluso de forma aguda, indujo cambios en la metilación de 6.508 marcas genéticas, dichos cambios fueron parciales y no significativamente revertidos tras 6-8 semanas con una dieta normocalórica. Esto podría explicar el efecto "yo -yo", que se caracteriza por una dificultad cada vez mayor a adelgazar tras cada episodio de tratamiento hipocalórico. De la misma forma que un director de orquesta controla la dinámica de una interpretación sinfónica, los factores epigenéticos dirigen la interpretación del ADN dentro de cada célula viviente.

# MARCADORES BIOLÓGICOS EN OBESIDAD VISCERAL

Alejandro Yenes Moerbeck, (Chile)  
E-mail: dr.yenes@solat.cl

La obesidad es considerada una enfermedad inflamatoria de grado leve, no conociéndose íntimamente el proceso inflamatorio que abarca desde el tejido adiposo, hígado páncreas y músculo entre otros. La persistencia de un balance energético positivo se manifestará por expansión del tejido adiposo y simultáneamente aparecerán diversos factores de riesgo que, mediados por aterosclerosis, incrementan la mortalidad cardiovascular.

Hoy se considera que la característica biológica de la expansión de la masa grasa determinará su potencial patogénico. El tejido adiposo variará según ubicación, desarrollo de la red vascular, perfil de síntesis y secreción de adipocinas; la actividad lipolítica y lipogénica; el potencial de adipogénesis (diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros), e infiltración por células inmunes, entre otras.

El tejido adiposo visceral se caracteriza por un perfil secretor de adipocinas más agresivo, con mayor atracción de células inflamatorias, que aumentan la lipólisis y disminuyen la adipogénesis; la interferencia en la maduración de preadipocitos aumenta la hipertrofia de ellos, empeorando su perfil secretor. En contraposición, podrían establecerse círculos virtuosos de expansión adipocitaria, determinando un tejido adiposo más benigno con un sujeto obeso, pero metabólicamente sano.

## ALTERACIONES INFLAMATORIAS DEL TEJIDO ADIPOSO

En obesidad el tejido adiposo de los obesos es rico en células inflamatorias. Su patogenia es similar a cualquier tejido con inflamación crónica, involucrando modificaciones del endotelio local que permiten el paso selectivo de neutrófilos, macrófagos y linfocitos.

El estudio comparativo de insulinoresistentes con sus pares normales evidenció que el mayor contenido de macrófagos en el tejido adiposo de sujetos obesos fue el principal determinante de las alteraciones en la sensibilidad insulínica. En relación a los linfocitos, estos tendrían un papel modulador de la quimiotaxis y función de los monocitos/macrófagos. Los linfocitos T citotóxicos (CD8+) exacerbarían la inflamación (empeorando el metabolismo) mientras que los del subtipo ayudador o helper (CD4+) la disminuirían. Asimismo, existe poca información sobre el papel que los neutrófilos podrían jugar en la inflamación del tejido adiposo; al parecer su presencia es solo transitoria.

## CONSECUENCIAS LOCALES DE LA INFLAMACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

La acumulación local de macrófagos tiene efectos sobre la fisiología de los adipocitos y las células preadiposas, generando una comunicación intercelular que exagera el funcionamiento patológico de este tejido (figura 1). Los factores derivados de macrófagos (en particular el factor de necrosis tumoral alfa, TNF $\alpha$ ) modifican el perfil de expresión y secreción de adipocinas por parte de las células adiposas, tornándolo en uno que condiciona insulino-resistencia, aterogénesis e inflamación. Los productos secretados por el tejido adiposo no solo tienen consecuencias autocrinas, sino que también tienen repercusiones sistémicas (acción endocrina) y en los órganos adyacentes (acción paracrina). Además del cambio inducido en las células adiposas, los productos derivados de macrófagos actúan en el metabolismo local de lípidos y glucosa, al inducir lipólisis e insulino-resistencia. Por otra parte, la presencia de macrófagos empeora la adipogénesis, transformándose en un estímulo inhibitorio de diferenciación desde preadipocitos a adipocitos maduros. Se piensa que cuando está limitada la expansión producto de la hiperplasia (generación de nuevas células adiposas maduras) el tejido adiposo solo puede expandirse producto de la hipertrofia celular; si el balance energético positivo se mantiene, el tejido adiposo puede hacerse relativamente incompetente en el almacenaje de triglicéridos, depositándose estos ectópicamente (en la periferia de órganos o infil-

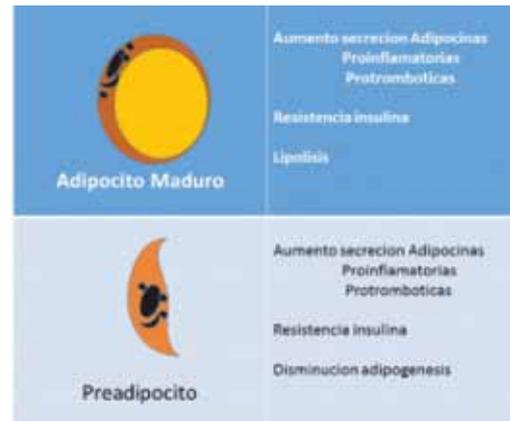


Fig 1. Efectos de la presencia aumentada de macrófagos en la fisiología de las células adiposas

trándolos) lo que conlleva a lipotoxicidad y al efecto nocivo deletéreo paracrino de las adipocinas antes señalado. Por lo tanto, los macrófagos aumentados en el tejido adiposo inician y/o exacerban las alteraciones tisulares locales propias de la obesidad.

## EVIDENCIA DE INFLAMACIÓN FUERA DEL TEJIDO ADIPOSO

La obesidad también condiciona un estado inflamatorio a nivel sistémico manifestado por la elevación de mediadores inflamatorios en circulación como son las proteínas de fase aguda, interleuquina (IL) 6 y la proteína C reactiva (PCR), además del TNF $\alpha$  y otras interleuquinas, asociándose en intensidad a la magnitud de los depósitos adiposos (IMC, porcentaje de grasa corporal, circunferencia cintura) así como con las consecuencias metabólicas de la obesidad (insulino-resistencia, dislipemia, presión arterial).

El recuento total de leucocitos y neutrófilos están asociados a la adiposidad, de la misma forma que lo está el recuento diferencial de neutrófilos. Más que para linfocitos y monocitos. Las alteraciones de leucocitos en obesidad son más cualitativas que cuantitativas. Los leucocitos de obesos están en un estado pro-inflamatorio que se refleja en la activación del factor de transcripción inflamatorio NF- $\kappa$ B y en la expresión de marcadores de superficie. Dietas con mayor índice glicémico o con más ácidos grasos saturados tienen consecuencias inflamatorias. Planteándose tanto una activación sistémica de la inmunidad con posterior infiltración al tejido adiposo como un fenómeno local del tejido adiposo en expansión que luego se generaliza.

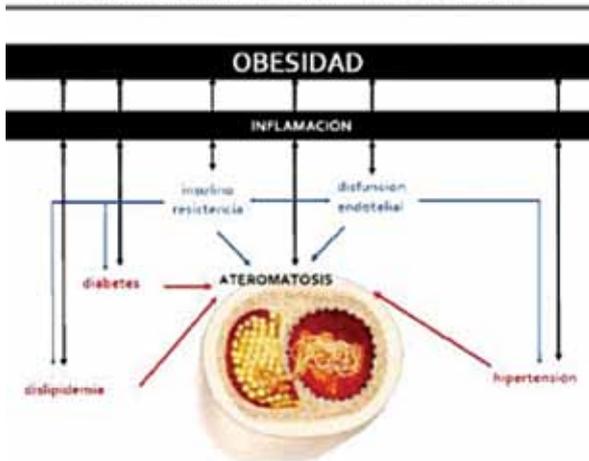
La resistencia insulínica es la condición que subyace a todas las entidades del síndrome metabólico, pero además, para cada uno de los factores de riesgo CV, existe una asociación fisiopatológica directa con la inflamación, como es el caso de diabetes, dislipidemia, disfunción endotelial e hipertensión y esteatosis hepática no alcohólica (figura 2).

## INTEGRACIÓN DEL METABOLISMO Y SISTEMA INMUNE

Metabolismo e inmunidad están íntimamente ligados. De esta manera, estímulos metabólicos permiten activar el sistema inmune, el que

FIGURA 2

Consecuencias sistémicas del estado inflamatorio asociado a obesidad.



a su vez presenta repercusiones en la homeostasis metabólica. Esta interconexión ha sido reconocida por ejemplo en déficit nutricional, en los que el sistema inmune muestra una función deteriorada (siendo las infecciones la principal causa de muerte en desnutrición). La evidencia actual sugiere que este fenómeno también ocurriría en la malnutrición por exceso. La vinculación entre ambos sistemas está dada, muy probablemente, por su origen evolutivo común: en seres evolutivamente inferiores (como drosófilas) el cuerpo graso es el órgano equivalente a lo que en mamíferos corresponde al tejido adiposo, hígado y sistema inmune. Este nexo filogenético determina que ambos sistemas tengan vías aferentes y eferentes comunes. De esta manera, células inmunes como los macrófagos pueden ser estimuladas por componentes nutricionales como ácidos grasos libres. De manera análoga, células con función metabólica como los adipocitos y los hepatocitos son estimulados por moléculas inflamatorias como el TNF $\alpha$ . La íntima coordinación entre ambos sistemas es la que permite una derivación de nutrientes al sistema inmune en condiciones de infección importante. Incluso a nivel intracelular, ambos procesos están asociados, es así como el metabolismo celular basado en la oxidación de hidratos de carbono condiciona macrófagos inflamatorios, mientras que la utilización predominante de lípidos como sustrato energético condiciona en estas células inmunes

un estado alternativo de activación, es decir, una célula con función anti-inflamatoria.

**IMPLICANCIAS CLÍNICAS**

Como se ha visto, la activación del sistema inmune parece ser trascendente en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular y enfermedad ateromatosa propiamente tal. Es por esto que las intervenciones que se pudieran hacer con la finalidad de impedir o mitigar la respuesta inflamatoria tendrían un importante efecto en la morbilidad asociada a obesidad. La manipulación de los eventos inflamatorios podría, al menos teóricamente, aumentar el porcentaje de obesos metabólicamente sanos, estimado en 30%. Sin embargo, el manejo deseable de la obesidad sigue siendo la baja de peso, la que tendría un efecto benéfico no tan solo en las alteraciones metabólicas y cardiovasculares, sino también en las complicaciones de la obesidad asociadas a alteraciones osteoarticulares, neoplásicas, psicológicas, entre otras. La caracterización de la activación inflamatoria a nivel sistémico podría establecerse como un biomarcador que permita anticipar la evolución de los diferentes sujetos, a modo de anticipar las consecuencias de una ganancia activa de peso o monitorizando los resultados de tratamientos dietarios.

**CONCLUSIONES**

Distintos biomarcadores inflamatorios, hemodinámicos, de coagulación o metabólicos han demostrado cierto valor predictivo de eventos CV. Se ha descrito un bajo nivel inflamatorio en pacientes con obesidad, síndrome metabólico y diabetes.

Los pacientes obesos, con síndrome metabólico o con diabetes tienen un perfil inflamatorio, procoagulante y metabólico significativamente distinto a las personas sin estas características. Diferencias que se atenúan cuando se excluye a los sujetos sanos, pero persisten entre los grupos estudiados, siendo los sujetos con síndrome metabólico los de perfil inflamatorio más acentuado.

La obesidad se asocia a un proceso inflamatorio crónico que afecta al tejido adiposo en sus diferentes localizaciones, pero que además, es identificable a nivel circulatorio y en otros órganos como son hígado, páncreas, endotelio, entre otros. Su presencia y magnitud se asocia al desarrollo de factores de riesgo cardiovascular. La comprensión y caracterización de este fenómeno es de vital relevancia puesto que podría dar paso a intervenciones futuras que determinen una evolución favorable, en términos metabólicos, de los sujetos obesos.

En la presentación se analizarán en forma específica algunos biomarcadores de obesidad y de factores de riesgo CV.

**COLMIBE**<sup>®</sup>  
atorvastatina + ezetimibe  
*La Asociación Superior para Reducir el Colesterol*

**Nimus Retard**<sup>®</sup> BEZAFIBRATO  
*Aleja efectivamente el Riesgo de Enfermedad Cardiovascular*

**Lipifen**<sup>®</sup>  
ATORVASTATINA 10-20 mg  
*Más beneficios, más razones...  
...para mantener el equilibrio*

**ILTUX**<sup>®</sup>  
Olmesartán

Protección de Órganos Blanco

**ILTUX**<sup>®</sup>HCT  
Olmesartán/HCT

Mayor Eficacia Antihipertensiva

**ILTUXAM**<sup>®</sup>  
Olmesartán y amlodipino

Protección y Combinación para  
todos sus Pacientes

**PRELERTAN**<sup>®</sup>  
losartán

Mantiene activa todas las tareas de la vida

**PRELERTAN-D**<sup>®</sup>  
losartán + hidroclorotiazida

**NOLOTEN**<sup>®</sup>  
almodipina 5 - 10 mg  
Calcio antagonista de Protección Permanente

**NABILA**<sup>®</sup>  
nebivolol 2,5/5/10 mg

Algo más que un  $\beta$ -Bloqueante

## SESIÓN II

### OBESIDAD EN GINECO – OBSTETRICIA

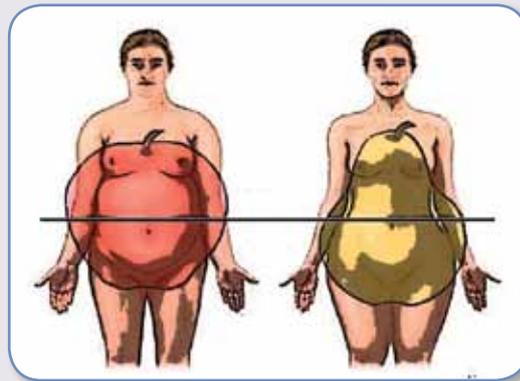
Carlos Hidalgo Quevedo

E-mail: carlos27114@hotmail.com

**Consideraciones.** El incremento en la prevalencia de obesidad constituye una pandemia que involucra todos los grupos étnicos (500 millones en el mundo según la OMS). Uno de los grupos más afectados lo constituyen las mujeres en edad reproductiva (MINSA reportó 51 % de sobrepeso en el 2011). La obesidad interfiere en el proceso de reproducción, y ocasiona diversas patologías a la mujer gestante y al producto de la concepción. Las alteraciones en el peso de la madre y el feto durante la gestación se relacionan con la presentación de obesidad infantil y del adulto.

#### Impacto de la obesidad en la salud de la mujer

Menarquia precoz  
Ciclos irregulares y oligomenorrea.  
Anovulación crónica.  
Hiperandrogenismo.  
Aumento del riesgo de aborto.  
Disminución de la tasa de concepción (ciclos espontáneos e inducidos).  
Síndrome de ovario poliquístico.  
Síndrome metabólico (diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia).  
Incremento en la presentación de cáncer de mama, endometrio y ovario.  
Incremento en la morbilidad materno- fetal en la mujer embarazada



#### Función endocrina del tejido adiposo

- |                              |   |
|------------------------------|---|
| • Citocinas                  | IL-6, FNT alfa  |
| • Hormonas                   | Leptina resistina, adiponectina y estrógenos                                    |
| • Proteínas de la fase aguda | Haptoglobina  |
| • Factores de complemento    | Adipsina, complemento C3  |
| • Proteínas extracelulares   | Fibronectina, laminina y colágeno   |
| • Proteínas del S-R-A-A      | Renina angiotensinógeno I y II  |
| • Enzimas                    | 17 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa, p450 aromataza, lipasa lipoproteica |

#### Conclusiones

- La obesidad constituye una pandemia que afecta a la mujer en todas las etapas de su vida.
- El tejido adiposo constituye un órgano hormonal muy activo que interviene en el metabolismo general incluyendo el ciclo menstrual de la mujer.
- La obesidad se relaciona con infertilidad en la mujer principalmente por incremento de la leptina, disminución de la adiponectina, aumento de andrógenos y estrógenos que acompañan a la resistencia a la insulina.
- La obesidad en el embarazo incrementa el riesgo de aborto, muerte intrauterina, diabetes gestacional, macrosomía fetal y otras complicaciones serias.
- El manejo de las pacientes obesas en edad reproductiva y durante el embarazo, requiere de un manejo multidisciplinario que incluye: ginecoobstetras, endocrinólogos, nutricionistas, y psicólogos entre otros.

## SIMPOSIO I

# PRESCRIPCIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA EN PATOLOGÍA METABÓLICA

**Jaime León Raspa**

E-mail: [jaimoleon2000@hotmail.com](mailto:jaimoleon2000@hotmail.com),

[Jaime.L@pronokal.com](mailto:Jaime.L@pronokal.com)

1. Aspectos básicos de la fisiopatología y diagnóstico desde la perspectiva del especialista en ejercicio físico y salud.
2. Diagnóstico y tratamiento. Papel del especialista en ejercicio físico.
3. El proceso de prescripción de ejercicio físico: análisis de la problemática actual
4. Prescripción de ejercicio físico en poblaciones con requerimientos específicos:  
Diabetes Mellitus tipo 2, HTA y dislipidemias. Evidencias y aplicaciones

## SESIÓN III

### FRUCTUOSA Y OBESIDAD

**Rosa Pando Alvarez**

E-mail: [rosapando@gmail.com](mailto:rosapando@gmail.com)

La prevalencia de sobrepeso y obesidad ha aumentado considerablemente a nivel mundial en las tres últimas décadas y aunque los factores genéticos parecen jugar un papel destacado en el desarrollo de la obesidad, el aumento de la incidencia de obesidad, parece sugerir que los factores ambientales y los cambios en el estilo de vida podrían estar contribuyendo de forma importante a la tendencia epidémica de esta patología. Tanto la reducción de la actividad física, como el aumento del consumo de alimentos hipercalóricos, son factores que se han relacionado directamente con el desarrollo de sobrepeso y obesidad.

La mayor disponibilidad de calorías es en gran parte por el consumo de hidratos de carbono principalmente azúcares como la sacarosa o jarabe de maíz con elevado contenido de fructosa; un monosacárido de bajo índice glicémico y muy endulzante que se usa como azúcar añadido y se encuentran en los alimentos procesados (bebidas gaseosas, helados y jugos etc. El concepto tradicional es que las bebidas azucaradas son calorías vacías que se consumen en exceso y según los estudios señalan que el metabolismo hepático de la fructosa elude de alguna manera la señalización de la leptina y de otras hormonas gastrointestinales haciendo que estas bebidas y sus calorías se consuman aun en ausencia de hambre.

Además el metabolismo de la fructosa puede inducir resistencia a la insulina, provocando hiperinsulinemia y atrapamiento de grasa en los adipocitos, en el hígado y aumentando los triglicéridos postprandiales y el ácido úrico favoreciendo el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.

A diferencia de lo que ocurre con la ingesta de grasas, para la que se ha demostrado una fuerte correlación entre el consumo excesivo de las mismas y el incremento del riesgo de desarrollar sobrepeso u obesidad; la relación entre el consumo de azúcares incluidos en los alimentos o añadidos a éstos y el incremento de peso no es tan evidente. Diferentes estudios transversales han concluido que no existe asociación o que incluso existe una asociación negativa entre el consumo de azúcares y la ganancia de peso. Se necesitan más estudios en humanos y a largo plazo.

Asociaciones como la Asociación Americana de Diabetes y la Academia Americana de Nutrición recomiendan limitar los azúcares añadidos como una estrategia clave para lograr el control metabólico en la población en riesgo.

### CAMBIOS METABÓLICOS POST CIRUGÍA BARIÁTRICA

**Isaac Crespo Retes**

E-mail: [issaccrespo@gmail.com](mailto:issaccrespo@gmail.com),  
[contacto.clined@gmail.com](mailto:contacto.clined@gmail.com)

Se conoce bien, aunque se comprenden de forma incompleta, las consecuencias metabólicas de la obesidad. Incluyen resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2), síndrome metabólico y ovario poliquístico (SOP). Cada trastorno se desarrolla como consecuencia de una interacción mal definida entre una predisposición genética y otros factores adquiridos y medioambientales, como edad, sexo, origen genético, elecciones dietéticas y nivel de actividad física. Tomados conjuntamente, estos trastornos son una fuente creciente de morbilidad en todo el mundo a medida que la pandemia de la obesidad sigue extendiéndose.

En Estados Unidos, la diabetes es la sexta causa de muerte, y sigue siendo una causa importante de ceguera, insuficiencia renal, neuropatía periférica y amputación. Ahora se calcula que el 90% de todos los casos de diabetes son DMT2. El costo económico ya es enorme, y sigue aumentando. En 2002, la DMT2 produjo por lo menos 132.000 millones de dólares de gastos médicos y de pérdida de productividad. Hacia 2020, se prevé que el coste global alcanzara la asombrosa cifra de 192.000 millones de dólares al año. Está bien documentado que los problemas metabólicos asociados con la obesidad pueden revertirse parcial o totalmente, pero solo con un tratamiento precoz y enérgico. En consecuencia, actualmente se dispone de diversos tratamientos.

El papel de la cirugía bariátrica en el tratamiento de los problemas metabólicos asociados con la obesidad mórbida sigue evolucionando. La NIH *Consensus Development Conference on Gastrointestinal Surgery for Obesity* admitió la importancia de ciertas patologías comórbidas de alto riesgo, como la DMT2, y propuso disminuir el umbral del IMC para el tratamiento quirúrgico de 40 a 35 en pacientes adecuados.

**Nimus**  
**Retard** BEZAFIBRATO

Aleja efectivamente el Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

## CONFERENCIA II

## ¿SON CIERTAS LAS METAS DE PRESIÓN ARTERIAL QUE NOS FIJAN LAS GUIAS?

Samuel Córdova-Roca (Bolivia)

E-mail: samcordovaroca@yahoo.com.ar

¿Cuál es la meta de presión arterial en el 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 un nivel sistólico de > 150 mmHg, o con una PA diastólica de >90 mmHg, y tratar hasta una meta de PAS menor de 150 mm Hg y una meta de PAD menor de 90 mmHg. La ESH/ESC (2013) recomiendan que en hipertensos ancianos con menos o sobre 80 años con PAS > 160 mmHg es recomendable reducir la PAS entre 150 y 140 mmHg.

Debemos destacar que la PA y el riesgo de mortalidad son diferentes en el anciano entrenado vs el frágil. En el anciano frágil el descenso de la PA aumenta el riesgo de mortalidad a diferencia del anciano entrenado en el que el aumento de la PA aumenta la mortalidad. El efecto de la edad biológica sobre el riesgo de mortalidad estratificado por PAD, muestra que en el anciano frágil una PAD por debajo de 70 mmHg es de mayor riesgo que una de 90 mmHg, a diferencia de lo que ocurre en el sujeto entrenado donde una PAD de 90 mmHg es de mayor riesgo que una PAD de 70 mmHg.

El estudio HYVET mostró que bajar la PA 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, incluyendo muerte súbita cardíaca (SHEP, SYST-EUR, SYSTCHINA). El estudio FEVER mostró efectos benéficos de la reducción de la PAS <140 mmHg en pacientes mayores de 65 años.

Considerando una serie grande de estudios, la correlación entre la reducción en PAS y ACV e infarto de miocardio, en los pacientes mayores con hipertensión sistólica aislada, bajando la PAS en 10 mmHg y la PAD en 4 mmHg 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 mmHg de disminución de la PAD con reducción del riesgo de 38% y 16% respectivamente.

El estudio (2014) the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) genera la 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. Los resultados del recientemente publicado estudio INVEST (International Verapamil SR Trandolapril Study), muestran que los pacientes que alcanzaron una PAS <140 mm Hg tuvieron la tasa más baja de resultado primario, mortalidad CV y accidente cerebro vascular fatal y no fatal en comparación con los grupos con PAS =140 mm Hg.

#### Cuál es la 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 > a 140 mm Hg y la PAD que sea >a 90 mm Hg, y tratar hasta una meta de <140 mm Hg y de <90 mm Hg respectivamente. Durante más de 10 años el blanco de PA recomendado era <130/80 mmHg en enfermedad renal o diabetes para reducir el riesgo CV. La ADA el año 2015-16 plantea una meta de < 140/90 mmHg. La Sociedad Canadiense de Hipertensión (2014-2015) considera una meta de PA <130/80 mm Hg. En varios estudios se ha mostrado que un blanco de una PAS en la DM 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,

#### 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 de angiotensina (ARAII).

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  $\beta$ / 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. Los IECA deberán ser considerados como terapia de primera línea para limitar el exceso de morbilidad y mortalidad en esta población.

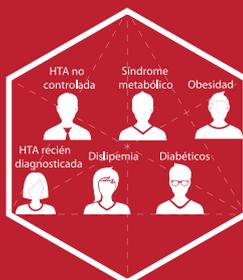
Para concluir, el reciente estudio (2015) Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) reporta que el tratamiento de adultos hipertensos de riesgo alto de >50 años de edad un objetivo de 120 mm Hg redujo significativamente los eventos CV en un 30% y todas las causas de mortalidad en casi un 25% en comparación con los pacientes tratados con un objetivo de 140 mmHg.

UN reciente meta-análisis (Lancet, noviembre 2015) concluye que la reducción de la PA intensiva proporciona una mayor protección vascular que los regímenes estándar. En los pacientes de alto riesgo hay beneficios adicionales de la reducción más intensiva de la PA, incluso para aquellos con una PAS por debajo de 140 mmHg. Los beneficios absolutos netos de la reducción de la PA intensiva son grandes.

Finalmente se destaca (JAMA 2016) que entre los adultos ambulatorios de 75 años o mayores, el tratamiento a una meta de PAS inferior a 120 mmHg en comparación con un objetivo de PAS inferior a 140 mmHg resultó en tasas significativamente más bajas de eventos CV fatales y no fatales y muerte por cualquier causa.

En consecuencia hay evidencia importante que el tratamiento de la PA a un objetivo menor al fijado en las directrices en los pacientes de edad avanzada o de riesgo alto puede ser beneficioso.

**ILTUX**®  
Olmesartán



**PROTECCIÓN  
COMBINACIÓN**  
PARA TODOS SUS PACIENTES

## SIMPOSIO II

### EFFECTOS POTENCIALES DE LOS INHIBIDORES DE DPP4 Y SU IMPLICANCIA EN LOS ESTUDIOS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Robert Chilton (EE.UU)

E-mail: CHILTON@UTHSCSA.EDU

Actualmente la seguridad cardiovascular de los agentes antidiabéticos es un requerimiento clave solicitado por entidades reguladoras a nivel mundial como la FDA y EMA. Los inhibidores de DPP4 están demostrando ser seguros ya que no aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. Sin embargo no todos iguales. Sitagliptina ha demostrado ser a la fecha el único que tiene evidencia de seguridad demostrada no solamente en eventos cardiovasculares mayores sino también en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca. En un análisis secundario del estudio TECOS publicado recientemente en la revista JAMA se demostró que en los 21 subgrupos de pacientes estudiados se confirman estos resultados. Se discutirán otros aspectos de seguridad incluyendo el impacto sobre la función renal de los inhibidores de DPP4 así como las nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo dos.

## SESIÓN IV

### MECANISMOS DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN DIABETES

Joffre Lara Terán (Ecuador)

E-mail: joffre.lara@hotmail.com

Los mecanismos de disfunción endotelial generados por la hiperglicemia están fundamentalmente relacionados al aumento en el estrés oxidativo. El incremento en los niveles de glucosa sanguínea aumenta la actividad de la Protein Kinasa C (PKC). Esto lleva a un aumento en la actividad de la NADPH oxidasa y de la proteína adaptadora P66, generando la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo cual promueve un desacoplamiento de la sintasa de óxido nítrico y una disminuida biodisponibilidad del mismo por aumento en la concentración de peroxinitrito.

Adicionalmente las ERO son capaces de activar al factor nuclear Kapa B. Este promueve la activación de genes que están involucrados en la producción de quimoquinas como la proteína quimiotácticamonocitaria 1 y de moléculas de adhesión como el VICAM1 y el ICAM1. Estas moléculas de adhesión son capaces de permitir que los monocitos se adhieran a la superficie endotelial y, por un fenómeno de transmigración, se transloquen hacia la íntima vascular. Una vez que estos monocitos captan lípidos se transforman en células espumosas, las cuales son capaces de promover la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleuquinas.

La proteinkinasa C activada por la hiperglicemia es capaz también de aumentar la producción de la cicloxigenasa II y el tromboxano A2 lo cual aumenta la vasoconstricción y trombosis plaquetaria y adicionalmente disminuye la síntesis de prostaciclina. Las ERO también aumentan la producción de un metabolito de la glucosa que es el metilglyoxal.

Este aumenta los productos avanzados de la glicosilación no enzimática y sus receptores (RAGEs y AGEs). Por estas razones la hiperglicemia es capaz de promover disfunción endotelial, vasoconstricción y trombosis.

#### MicroRNA

Uno de los nuevos mecanismos que explican la disfunción endotelial en los pacientes con hiperglicemia son los miRNA (micro RNA). Estos son pequeños RNA que no tienen la capacidad de codificar proteínas, sino que modulan la acción de genes que están implica-

dos en la síntesis de mRNA (RNA mensajero).

En condiciones de hiperglicemia, hay una serie de modificaciones en los distintos miRNA, que en último término, promueven la disminución en la expresión de factores como el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular, el factor de crecimiento tipo insulínico y otros mecanismos involucrados en el ciclo de división celular, cuyo resultado final es la disminución de la angiogénesis, la disminución de la proliferación de los progenitores de células endoteliales y el aumento en la producción de los productos avanzados de la glicosilación no enzimática. Todo esto lleva a una disminución de la capacidad en la reparación vascular y por ende, a las complicaciones de la enfermedad vascular diabética.

#### Trombosis y coagulación

Los pacientes diabéticos tienen como causa de su desenlace final complicaciones trombóticas que llevan principalmente a un infarto del miocardio. Dentro de las causas de esta condición protrombótica está el hecho de que, en condiciones de hiperglicemia y de resistencia a la insulina, hay aumento en la producción del PAI 1 y una disminución en la expresión del activador del plasminógeno tisular. Esto promueve un aumento en la formación de fibrina. Adicionalmente, estos mecanismos aumentan la expresión de factor tisular, tanto por los macrófagos que se encuentran a nivel de la placa vascular, así como también el aumento de la expresión de factor tisular por parte de las células endoteliales. De igual manera, las micropartículas, que no son otra cosa que pequeñas vesículas que se liberan a la circulación, proveniente de células activadas o células apoptóticas, llevan en su superficie factor tisular y son capaces entonces estas micropartículas, actuando a distancia, de promover la trombosis en distintos sitios de lesiones vasculares.

La inflamación promovida por la hiperglicemia y la resistencia a la insulina aumenta la concentración de calcio intraplaquetario; esto incrementa la adhesividad y la reactividad plaquetaria. Adicionalmente, se aumenta la expresión de los receptores glucoproteicos IIb/IIIa en la superficie plaquetaria y el factor VWF (Von Willebrand Factor) se une a estos receptores, permitiendo entonces la agregación plaquetaria y trombosis.

## RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

Samuel Córdova-Roca (Bolivia)

E-mail: samcordovaroca@yahoo.com.ar

La enfermedad cardiovascular es resultado de un proceso multifactorial donde los lípidos son solo uno de los muchos factores.

Tanto los factores de riesgo tradicionales como los nuevos contribuyen a la alteración de la función endotelial y síndromes clínicos relacionados, en parte, por la pérdida endotelial del control de la homeostasis vascular.

Es importante la detección del paciente presintomático o con aterosclerosis subclínica que corresponde a pacientes de riesgo alto (> 20% a 10 años), personas con síndrome metabólico y aquellos con DM.

Actualmente hay 415 millones de diabéticos y para el año 2040 superarán los 600 millones. La DM es la principal causa de nefropatía, ceguera en adultos y amputaciones. Incrementa de 2 a 4 veces el riesgo de enfermedad cardíaca e ictus. Ocho de cada diez pacientes muere de eventos CV.

El riesgo CV global es la probabilidad de que un individuo presente un evento CV durante un determinado periodo de tiempo. Se determina contando los factores de riesgo que el paciente posee, y clasificándolo en una categoría de riesgo de acuerdo a criterios previamente establecidos. Se hace una estimación cuantitativa del riesgo CV a partir de ecuaciones derivadas en grandes estudios de cohorte. "calculadoras de riesgo" (Framingham, Procam, Score, etc).

### ¿Es la DM un equivalente de evento CV?:

En el estudio de incidencia a 7 años de Infarto de Miocardio (IM) en Finlandia se siguieron a 4 poblaciones. El riesgo más bajo de desarrollar un ataque cardíaco es en gente sin DM y sin historia de IM; el riesgo más alto es en aquellas personas con DM que antes han tenido IM. Pero, se pudo apreciar que el riesgo en gente con DM sin historia de ataque cardíaco

es exactamente el mismo que en aquellas personas sin DM que han tenido IM. Dos conclusiones pueden sacarse de este estudio. La primera es que la DM iguala a enfermedad CV preexistente como FR para ataque cardíaco. La segunda conclusión es que debemos ver a la gente con DM como si ellos siempre hubiesen tenido enfermedad CV y aseguramos de ser lo suficientemente agresivos para controlar los FR cardiovascular en esta población.

En un metaanálisis (2008) se concluye que el estudio NO soporta la hipótesis que la DM es un "equivalente de enfermedad cardíaca coronaria". Sin embargo, un estudio grande realizado en Dinamarca (2008) concluye que pacientes con terapia hipoglucemiante de > 30 años tenían un riesgo CV comparable a los no diabéticos con previo IM, independiente del sexo y tipo de diabetes.

La DM es un equivalente de enfermedad cardiovascular, si otros factores de riesgo están presentes (hipertensión, tabaquismo, dislipidemia, etc). En la evaluación del riesgo CV (SEC) en personas con disglucemia, categorizan a las personas en riesgo alto o muy alto para enfermedad CV. Son de **Riesgo muy alto** aquellos con DM más  $\geq 1$  factor de riesgo CV o daño en órgano blanco y son de **Riesgo alto** todos los otros pacientes con DM.

La intervención multifactorial y enfermedad cardiovascular en DM 2 (Steno-2) mostró una disminución significativa tanto en las complicaciones microvasculares como macrovasculares.

Sabemos que disminuyendo el C-LDL con estatinas bajamos el riesgo CV (meta-análisis CTTTC), sin embargo las recientes guías ACC-AHA (2013) identifican 4 grupos que se benefician claramente con el tratamiento adecuado con estatinas y no se considera el control de C-LDL

- 1-Pacientes **CON** enfermedad cardiovascular aterosclerosa (**CVATE**) establecida: deben recibir tratamiento con estatinas de alta intensidad si su edad es <75 años o de intensidad moderada si tienen >75 años.
- 2-Pacientes con un colesterol **LDL  $\geq 190$  mg/dL**, tales como aquellos con hipercolesterolemia familiar deben recibir un tratamiento con estatinas de alta intensidad.
- 3-Pacientes **diabéticos** con edad entre 40-75 años con un colesterol LDL entre 70 a 189 mg/dL y **SIN** enfermedad CVATE establecida deben recibir un tratamiento con estatinas de intensidad moderada (y, posiblemente de alta intensidad si el riesgo cardiovascular a 10 años es >7,5%).
- 4-Pacientes **SIN una enfermedad CVATE** establecida ni diabéticos con unos niveles

de c-LDL entre 70-189 mg/dL y un riesgo CV estimado a 10 años =7,5% deben recibir un tratamiento con estatinas de intensidad moderada o intensiva.

El calculador de riesgo ACC/AHA sobreestima el riesgo de ECV. Un análisis, que incluyó pacientes del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (MESA), mostró que el **calculador de riesgo AHA-ACC 2013**, que está diseñado para evaluar el riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular, **sobreestimó el riesgo de los puntos finales CV en un 86% en hombres y 67% en mujeres**. En general, la puntuación de riesgo del **ACC-AHA sobreestimó riesgo neto en 78%**. La ecuación de riesgo CV aterosclerótico (2016) en una población grande, contemporánea del "mundo real", **sobreestima sustancialmente** el riesgo actual a 5 años en adultos sin diabetes, en general y en subgrupos sociodemográficos.

El consenso de expertos (2016) ratifica los grupos de manejo de las guías 2013, pero ahora recomendando **medir el C-LDL** y determinar si ha habido al menos una reducción del 50% en el C-LDL basal. Para los pacientes de riesgo alto con **enfermedad conocida, ir a C-LDL <70 mg / dL**, o para los **pacientes en prevención primaria, ir a C-LDL < 100 mg / dL**.

Además, cuando los pacientes no han conseguido alcanzar esos umbrales, el consenso recomienda añadir una no estatina: Se recomienda el uso primero de **ezetimiba** (ya que este agente ha demostrado beneficio clínico en el **IMPROVE-IT**), y luego, si eso no funciona para obtener C-LDL por debajo del umbral, considerar la adición o sustitución por un inhibidor de **PCSK9** como un segundo paso.

Estos resultados implican que a pesar de las recientes directrices, los niveles de LDL obtenidos son clínicamente importantes y las estrategias de valoración de C-LDL merecen una mayor investigación en ensayos clínicos.

### Conclusiones:

La evaluación del riesgo global determina la intensidad de la intervención

La dislipidemia es un importante factor de riesgo modificable de ECC

Los pacientes con DM son de alto o muy alto riesgo

El tratamiento con estatinas reduce riesgo CV en prevención primaria y secundaria

Los estudios en marcha pueden refinar nuestra comprensión de los efectos del tratamiento y ayudar a definir líneas guía futuras para el manejo de riesgo coronario

## SESIÓN V

## MODULACIÓN NUTRICIONAL DE LA DISLIPIDEMIA

Silvio Schraier (Argentina)

Email: silvio.schraier@gmail.com

La enfermedad cardiovascular, fundamentalmente isquémica, sigue siendo la primera causa de muerte en el mundo desarrollado así como en muchos países en vías de desarrollo.

Su principal causa es la enfermedad aterosclerótica, que comienza en dislipidemias que terminan conduciendo a la enfermedad aterotrombótica.

Sin duda, la principal herramienta para prevenirla o la base del tratamiento no farmacológico es la dietoterapia que la modula nutricionalmente.

En la presentación, se pasará revista al valor calórico total así como los distintos macronutrientes.

Sobre hidratos de carbono revisaremos no sólo la composición química sino también su comportamiento fisiológico y fisiopatológico, la utilidad del índice y carga glucémicas.

Sobre proteínas, evaluaremos la importancia de evitar la sobrecarga, y el valor biológico de las mismas.

Respecto a las grasas, se reevaluará la importancia relativa de los distintos tipos (saturadas, mono y poliinsaturadas) en la génesis o prevención de la enfermedad aterosclerótica, haciendo hincapié en las costumbres alimentarias de las distintas regiones del mundo.

## NUEVOS PARADIGMAS EN LA TERAPIA DE HIPERCOLESTEROLEMIA

José Goldman (EE.UU)

E-mail: josegoldman@aol.com

En tiempos recientes, se ha presentado una plétora de recomendaciones orientadas al manejo de hipercolesterolemia para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares (ECV). Dieta y ejercicio representan la etapa inicial del tratamiento de hipercolesterolemia, y una discusión de beneficio y complicaciones posibles es necesaria previamente a la terapia estatina, que se ha establecido firmemente en el manejo clínico de estos pacientes. Un denominador común de muchas de estas recomendaciones es el uso de la evaluación de riesgo cardiovascular (CV) en reemplazo de valores basales de lípidos plasmáticos como criterio para el inicio de terapia hipercolesterolémica.

Un ejemplo importante de estas recomendaciones proviene del American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) que define 4 categorías de riesgo cardiovascular, incluyendo: 1) ECV previa 2) nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de densidad baja (LDL-C) > 190 mg/dL como categorías de riesgo CV alto 3) diabetes mellitus (DM) con nivel LDL-C = 70-189 mg/dL. 4) pacientes sin ECV o DM, LDL-C = 70-189 mg/dL y riesgo CV > 7.5% en 10 años, como categorías de riesgo moderado.

Un calculador de riesgo CV fue desarrollado por ACC/AHA (<http://my.americanheart.org/cvriskscalculator>). Existen otros calculadores de riesgo CV que pueden ser usados con el mismo propósito.

Tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 40-80 mg qd o rosuvastatina 20-40 mg qd) deben usarse en pacientes con riesgo CV alto, y estas mismas estatinas a dosis menores u otras estatinas a dosis usuales deben usarse en pacientes con riesgo moderado. Se deja al criterio clínico del médico el uso de otros factores de riesgo CV para usar terapia con estatina, pero no se enfatiza la aplicación de objetivos cuantitativos de niveles de LDL-C en esta terapia.

Recomendaciones de la Asociación Americana de Lípidos y la Sociedad Europea de Cardiología definen categorías de riesgo CV de manera diferente y mantienen objetivos de LDL-C cuantitativo tradicionales de < 70 mg/dL para categorías de riesgo CV alto y < 100 mg/dL para riesgo CV moderado.

Varios estudios mayores que usaron tratamiento intensivo con estatinas han producido un promedio de reducción de eventos CV de 25-35%. Estos resultados implican un riesgo CV residual de por lo menos 65% que es ciertamente excesivo. El tratamiento adicional diferente a estatinas es obviamente necesario, uso de ezetimiba, secuestrantes de ácidos biliares (colesevelam) y, más recientemente, inhibidores de proconvertasasubtilisinakexin tipo 9 (PCSK9) pueden ser usados para este efecto. Dos inhibidores de PCSK9, alirocumab y evolocumab fueron aprobados por FDA en 2015 para uso clínico y han exhibido reducciones adicionales de LDL-C de 50-60% cuando usados además del tratamiento intensivo con estatinas. Estos resultados ofrecen la promesa de tratamiento de hipercolesterolemia más eficaz para nuestros pacientes CVs



COLMIBE<sup>®</sup>  
atorvastatina + ezetimibe



LA ASOCIACIÓN  
SUPERIOR PARA  
REDUCIR EL  
COLESTEROL



**COLMIBE**<sup>®</sup>  
atorvastatina + ezetimibe

*La Asociación Superior  
para Reducir el Colesterol*

**Nimus**  
**Retard** BEZAFIBRATO

*Aleja efectivamente el  
Riesgo de Enfermedad  
Cardiovascular*

**Lipifen**<sup>®</sup>  
ATORVASTATINA 10-20 mg

*Más beneficios,  
más razones*

## SESIÓN VI

### MECANISMOS GENERADORES DE LA DISLIPIDEMIA ATEROGÉNICA EN SÍNDROME METABÓLICO

**Joffre Lara Terán (Ecuador)**

E-mail: joffre.lara@hotmail.com

La Dislipidemia Aterogénica (DA) es la combinación de hipertrigliceridemia con triglicéridos de más de 150 mg/dL, Colesterol HDL bajo < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, LDL pequeñas y densas y colesterol no HDL elevado de más de 130 mg/dL.

#### ¿Cuáles son los mecanismos de la hipertrigliceridemia en la DA?

Fundamentalmente, al haber una resistencia periférica a la insulina a nivel del tejido adiposo, se libera una mayor cantidad de ácidos grasos libres, que van al hígado y son el sustrato para el aumento la producción hepática de VLDL apoB.

Adicionalmente al aumento de la síntesis hepática de VLDL, hay una disminución en la degradación intracelular de apoB, así como también un aumento en la transcripción hepática de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos.

Por otro lado, existe en esta condición una disminución en la depuración de las VLDL. Esto se debe a que la insulina es un estimulante de la actividad de la lipoproteinlipasa. Con la resistencia a la insulina, la actividad de la lipoproteinlipasa se encuentra disminuida y como resultado de ello hay un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos por una disminución de su depuración.

El aumento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres inhibe la unión de la LPL a los proteoglicanos que se encuentran adheridos en la superficie del endotelio y la interacción de la LPL con las lipoproteínas ricas en triglicéridos y con la apo C2 que es el cofactor de la enzima. Esto quiere decir que el aumento en las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos libres potencia la disminución de la depuración de las lipoproteínas ricas en triglicéridos mediados por la LPL.

Por otro lado hay un aumento en la producción hepática de apo C3 la cual inhibe la actividad de la lipoproteinlipasa y la captación hepática de los remanentes de VLDL. Cuando existe un aumento en la producción y una disminución en la depuración de las VLDL hay un intercambio de triglicéridos y esteres de colesterol entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las HDL 2. Esta transferencia es mediada por una proteína llamada proteína transferidora de esteres de colesterol que se activa cuando hay un aumento en la producción de VLDL y promueve una transferencia recíproca que transfiere los triglicéridos de las VLDL a las HDL y los esteres de colesterol de las HDL a las VLDL.

Como resultado de este intercambio lipídico se encuentran HDL enriquecidas en triglicéridos y VLDL enriquecidas en esteres de colesterol altamente aterogénicas. Las HDL 2 ricas en triglicéridos constituyen un sustrato preferencial para la acción de una enzima llamada la lipasa hepática cuya actividad se encuentra incrementada en el síndrome metabólico. Esta lipasa hepática produce la lipólisis de los triglicéridos y fosfolípidos de las HDL 2 ricas en triglicéridos y como consecuencia de ello se forman partículas de HDL más pequeñas y densas llamadas HDL 3 las cuales son rápidamente depuradas por la vía renal.

Durante la lipólisis de las HDL, inducida por la lipasa hepática, puede haber pérdidas de la apolipoproteína A1 que es la principal apolipoproteína de las HDL. La apo A 1 es una proteína pequeña que puede ser filtrada por el riñón y ser degradada por las células tubulares renales.

## CONFERENCIA III

# DIEZ PREGUNTAS QUE DEBO SABER RESPONDER EN DISLIPEMIA

**Alejandro Yenes Moerbeck (Chile)**  
E-mail: dr.yenes@solat.cl

### 1.- ¿El colesterol ingerido es el principal responsable de la enfermedad cardiovascular?

Por décadas, imperó la idea de que las grasas saturadas causaban enfermedades cardíacas y la alimentación de las personas se alejó bruscamente de las grasas animales, como mantequilla y manteca, acercándose a los aceites vegetales parcialmente hidrogenados y margarina.

Sin embargo, **conforme las personas abandonan las grasas saturadas y las reemplazan con grasas trans, el índice de las enfermedades siguió aumentando. Mientras más agresivas fueron las recomendaciones de llevar una alimentación baja en grasa, la tendencia empeoró aún más.**

El viejo mito de que la grasa saturada es mala para la salud se ha derrumbado, por fin. No hay nutrientes satánicos, hay individuos con condiciones especiales que requieren dietoterapia individualizada. Hoy cada vez más se reconoce que **el azúcar refinado es mucho peor para el corazón de lo que era la grasa, peor aún, usualmente los alimentos procesados bajos en esta (Diet o light) generalmente están plétóricos de azúcar e hidratos de carbono a modo de compensación del esperado paladeo.**

**La paradoja francesa.** En la década de los 90, se escudriñó la opinión que se había mantenido durante mucho tiempo acerca de que las grasas saturadas y el colesterol causaban enfermedades cardíacas, después que Samuel Black publicó en 1819 un artículo científico en que se hizo la siguiente observación: Los franceses comen una gran cantidad de grasa y, en general, tienen menos ataques al corazón que otros europeos lo que se conoce como la "Paradoja Francesa".

**Comen más grasa y no tienen un índice mayor de enfermedades cardíacas.** Por ejemplo, en el Reino Unido se consume en promedio 13.5% de grasas saturadas de las calorías totales, mientras que en los franceses es de 15.5%. Sin embargo, el índice de enfermedades cardíacas de estos últimos es tan solo 1/3 del índice del Reino Unido; solo 22 muertes por enfermedades del corazón por cada 100.000, en comparación con 63 muertes por cada 100.000 en el Reino Unido.

Aún se discute la explicación de la paradoja francesa atribuida, por algunos, a la ingesta de vino (que contiene resveratrol, polifenoles y flavonoides) y por otros a la alimentación mediterránea y/o a la gran calidad del foie y de las carnes que consumen.

**El colesterol no es un factor principal en las enfermedades cardíacas** Como la grasa saturada, el colesterol también se ha satanizado erróneamente, el colesterol es, en realidad, una de las moléculas más importantes del cuerpo; componente indispensable de membranas celulares, necesario para producir las hormonas sexuales y del estrés, vitamina D, así como del cerebro. Los niveles bajos de HDLc se han relacionado a la pérdida de la memoria y Alzheimer, aumentando el riesgo de depresión, derrame cerebral, comportamiento agresivo y suicidio.

### 2.- ¿El colesterol LDL es el principal responsable de la enfermedad cardiovascular?

#### ¿Qué necesito entender acerca del colesterol HDL y LDL?

Generalmente se divide el colesterol en HDL «bueno» y LDL «malo», pero, realmente solo hay un tipo de colesterol. La división en HDL y LDL se basa en la forma en la que el colesterol se mezcla con las partículas de proteína.

El LDL y el HDL son lipoproteínas (grasas combinadas con proteínas). El colesterol es soluble en grasa y la sangre es mayormente agua, así

que, el colesterol necesita de unalipoproteína, que se clasifica por densidad, para que lo transporte hacia la sangre. Las partículas grandes de LDL no son dañinas. **Solo las partículas pequeñas y densas son potencialmente un problema, ya que pueden lograr atravesar el recubrimiento de las arterias y, si se oxidan, generan daño e inflamación.**

Algunos grupos, como la Asociación Nacional de Lípidos (NLA), están comenzando a cambiar el enfoque hacia el número de partículas LDL, en desmedro de la concentración del colesterol total y LDLc, para evaluar mejor el riesgo de enfermedades cardíacas, pero, este acercamiento no ha llegado aún a la corriente principal. En relación a la terapia, las estatinas son muy eficaces en modificar el LDLc, sin embargo, todas ellas muy débiles para modificar el HDLc. Por el momento no disponemos de un fármaco potente y seguro para modificar las HDLc.

### 3.- ¿Cuál debe ser mi meta en el manejo de una dislipemia?

El ATP IV, ha revolucionado el enfoque médico del manejo de colesterol. Nos ofrece como terapia implementar un verbo único ESTATINIZAR, reconociendo cuatro grupos humanos que se benefician con las estatinas.

GRUPO	CONDICION		ESTATINAS
I	<b>Enfermedad ECA</b>	<75a	Alta intensidad
	1- Enfermedad coronaria		
	2- AVE o TIA 3- Enf. Art. Periférica	>75 a	MODERADA INTENSIDAD
II	<b>LDLc &gt;190 mg/dL</b>		ALTA INTENSIDAD
III	<b>Diabetes Mellitus (40 -75 años)</b>	Riesgo CV 10 a	ALTA INTENSIDAD
	1. LDLc 70 a 189 mg/dL 2. Sin ECA	>7,5% Riesgo CV 10 a <7,5%	MODERADA INTENSIDAD
IV	<b>No Diabético</b>		MODERADA INTENSIDAD o ALTA INTENSIDAD (Basada en ATP IV)
	1. No ECA 2. Riesgo CV 10 años >7,5%		

Ahora, las estatinas son la terapia casi exclusiva del hipercolesterolémico y las LDLc siguen siendo la lipoproteína de mayor interés en las guías ACC/AHA 2013 (ver tabla). La gran diferencia es que ahora no hay metas terapéuticas, reduciéndose la decisión solo a intervenir con estatinas de alta o moderada intensidad. Diversos estudios con estatinas a diferentes dosis han mostrado reducción del LDLc, en eventos cardiovasculares y mortalidad, siendo muchísimo más limitada y parcial la evidencia en HDLc y TGs.

La enfermedad vascular cerebral (EVC) se ha relacionado con la aterosclerosis. El uso de estatinas disminuye 19-32% el riesgo relativo para EVC y hasta un 60% el riesgo de enfermedad coronaria cuando se inicia el tratamiento durante el evento agudo. Las estatinas también inhiben la síntesis de isoprenoides, aumentando la expresión de múltiples proteínas necesarias en la diferenciación osteoblástica, promueven la mineralización ósea. En riñón han mostrado un efecto antiateroesclerótico. También se ha visto su utilidad en el tratamiento de cáncer de próstata, colon, recto, pulmón y mama, donde los niveles de hormonas derivadas del colesterol juegan un papel importante. Otro efecto de las estatinas es como antirretroviral, impidiendo la replicación del virus del VIH en la célula. Es por esta razón que las acciones pleiotrópicas de

las estatinas deben también considerarse para un posible uso terapéutico y prevención de múltiples patologías.

**4.- ¿Cuán importante es el control de la hipertrigliceridemia?**

Usualmente un nivel alto de triglicéridos se acompaña de HDLc bajo y LDLc no tan elevado pero pequeño, apretado y denso con una relación TG/HDLc > 2.5, situación conocida como TRIADA ATEROGENICA y componente primordial del síndrome metabólico (SM), que marca un ambiente de riesgo CV altísimo.

Todo lo anterior nos induce a pensar que disminuir los TGs podría ser un target importante en la reducción del riesgo CV. Especulación, sin embargo, no confirmada. En mi opinión, la explicación correcta es que los TGs elevados son un testigo de una situación Aterogénica adversa, pero no su causal, por ello, la modificación del nivel de TGs no aminora el riesgo CV sino, más bien, esto se logrará con el control del evento disglucémico y la anulación de los otros componentes del SM.

Necesidad imperiosa de la terapia farmacológica son niveles de TGs > 500 mg/dL que se remite solo a la prevención de pancreatitis aguda y/o trombotogenicidad como se encuentra en niveles > 1000 mg/dL.

**5.- ¿Hay pacientes a los cuales no deberíamos considerar estatinizar?**

De los grupos beneficiados con estatinas se excluyen

- Embarazo: hay claras evidencias teratogénicas en experimentación animal, por otra parte, en el período de concepción la complicación aterotrombótica es muy rara, no así en el periodo puerperal.
- En insuficiencia cardíaca avanzada
- En falla renal avanzada
- Obviamente en intolerantes a estatinas (causal muscular o hepática)

**6.- ¿Las estatinas, son fármacos seguros?**

Pocos fármacos de uso común, han sido tan anatemizados como las estatinas. Qué se ha dicho de ellas:

<b>Cuidado, producen Diabetes</b>	Sí, pero el número de nuevos Diabéticos es muy inferior al número de muertos ahorrados por ECV
<b>Empeoran el riñón (en la población general)</b>	No se ha observado deterioro de VFG con su uso, sí, un leve aumento de Albuminuria, pero ello no es consecuencia del aumento de filtración glomerular de albúmina sino más bien menor reabsorción tubular por efecto pleiotrópico de estatina sobre tubo recolector, por ende no es reflejo de disfunción endotelial en glomérulo que sí sería deletéreo. Solo se debe excluir de terapia la falla renal avanzada.
<b>El riesgo de miositis es muy alto y grave</b>	La incidencia de mialgias las primeras cuatro semanas de uso es alta, pero remite después del primer mes espontáneamente o con reducción de dosis o recambio del tipo estatina, la miositis, que sí es un cuadro grave, es rarísima en su ocurrencia de hecho ATP IV ya no recomienda de rutina medir CK total y la reserva solo para sintomatología acorde.
<b>Sería mejor, insistir en solo dietoterapia</b>	Es una proposición que no considera el conocimiento que el 80% del colesterol circulante proviene de producción endógena Hepática y solo un 20% proviene de Dieta
<b>Son ineficientes para el manejo de TGs y HDLc</b>	Hoy, no disponemos de alternativas de fármacos verdaderamente potentes para manejo de HDLc. El control de TGs con fármacos en valores menores de 500 mg/dL es de beneficio controversial, no así sobre 500 mg/dL, pero ello no es por beneficios CVs sino por minimizar el riesgo de pancreatitis.
<b>En pediatría no son recomendables</b>	En la última década se ha ido modificando este concepto primero por el estudio PLUTO que mostró beneficios de Rosuvastatina en adolescentes. se han agregado evidencias benéficas aisladas con el uso de Rosuvastatina en edades menores, pero, aún es un terreno no completamente clarificado
<b>Tienen gran riesgo de interacción medicamentosa</b>	Como todas las drogas que se eliminan por citocromo P450 esto debe ser considerado, pero es de menor incidencia con el uso de Pitavastatina y Rosuvastatina que no compiten por esta vía de eliminación minimizando interacciones.

**7.- Estatinas ¿Cuál escoger?**

Muy simple, solo las de acción moderada o intensa según grupo de riesgo beneficiado (ATP IV identifica cuatro grupos beneficiados). Las de baja intensidad, usadas en el pasado, ya no tienen uso terapéutico.

ESTATINAS: ALTA - MODERADA - BAJA INTENSIDAD		
ALTA INTENSIDAD	MODERADA INTENSIDAD	BAJA INTENSIDAD
Reducción LDLc ≥ 50%	Reducción LDLc 30-50%	Reducción LDLc < 30%
Atorvastatina (40)-80 mg	Atorvastatina 10 (20) mg	Simvastatina 10 mg
Rosuvastatina 20 (40) mg	Rosuvastatina (5) 10 mg	Pravastatina 20 mg
	Simvastatina 20 – 40 mg	Lovastatina 20 mg
	Pravastatina 40 – 80 mg	Fluvastatina 20 – 40 mg
	Lovastatina 40 mg	Pitavastatina 1 mg
	Fluvastatina XL 80 mg	
	Pitavastatina 2 – 4 mg	

Stone NJ et al JACC 2013 (5)

**8.- ¿Por qué regular la intensidad de la estatina según nivel de riesgo?**

En mi criterio, la información estadística de esta tabla es muy decidora y destaca claramente una inflexión del número de pacientes necesario a tratar por diez años para ahorrar un evento, lo cual ocurre con un nivel de riesgo entre 5 a 10%.

Reducción absoluta del riesgo (RAR) y número de pacientes a tratar (NNT) por 10 años para misma reducción relativa del riesgo (RRR) en función del riesgo basal.

Riesgo basal	RRR	Reducción Absoluta	RAR	NNT
5%	20%	5% @ 4%	1%	100
10%	20%	10% @ 8%	2%	50
15%	20%	15% @ 12%	3%	33
20%	20%	20% @ 16%	4%	25
25%	20%	25% @ 20%	5%	20
30%	20%	30% @ 24%	6%	17

**9.- ¿Se justifica el cambio de criterio metas por intensidad de terapia?**

Debemos mencionar un artículo de *Nature* cuyo arriesgado comentario, antes de la publicación de ATP IV, concluía así: A estas alturas, no hemos perdido la esperanza de que los expertos del ATP IV se ciñan a los resultados de la investigación clínica y dejen para otro momento las derivadas que han dado lugar a esloganes sobre el beneficio de la bajada de cada milimol de LDLc que se han grabado a fuego en las meninges de los prescriptores. Reconocemos que la jugada fue **magistral** y ha generado una corriente de pensamiento único contra la cual es casi imposible luchar. Sin embargo, por aquello de que crisis es cambio, a lo mejor ha llegado el momento de, por lo menos, **cuestionarnos** lo que no nos habíamos cuestionado hasta ahora.

De la guía ACC/AHA, queremos **destacar** dos cosas. En primer lugar que es una **rectificación** en toda regla de lo propugnado por el ATP III. En segundo lugar que el cambio de paradigma, que ahora propugnan los cardiólogos norteamericanos, no sorprende con el paso cambiado a los europeos que desde mucho antes confiaron en guías de práctica clínica basadas en la **evidencia** elaboradas con gran rigor metodológico, como las NICE (National Institute for Health and Care Excellence, UK) .

**Animarse o no, para abandonar el paradigma del tratamiento con niveles objetivos de LDL.**

## SESIÓN VII

### MICROBIOTA E INFLAMACIÓN

Walter Maceda Nuñez

E-mail: [wmacedanu@yahoo.com](mailto:wmacedanu@yahoo.com)

El cambio de creencias duraderas nunca es fácil, incluso cuando la necesidad de cambio se basa en pruebas sólidas. El cambio es especialmente difícil cuando las creencias anteriores están firmemente arraigadas en la cultura, como un dogma aceptado y codificados en los libros, artículos, guías, anuncios de servicios públicos y medidas de rendimiento. Aun así, lo que es más importante es que los comités de directrices siguen un proceso que se adhiere estrechamente a la evidencia científica, en particular, los detalles de los ensayos clínicos que son abundantes para el tratamiento de los lípidos.

La evidencia apoya alejándose de un enfoque basado en objetivos. Un paso que podría lanzar una nueva era de directrices en las que los objetivos del tratamiento serán reemplazados por un enfoque de tratamiento más personalizado (atención "individualizada" o "personalizada"), el cual, puede mejorar los resultados del paciente y reducir daños y gastos causados por tratamientos de más individuos con bajo riesgo y dudoso beneficio.

#### 10.- ¿El LDLc tiene curva "J"?

No, no hay curva "J".

Lo que tenemos claro es que en riesgo CV elevado es muy beneficioso conseguir un LDLc bajo 70 mg/dL, sin embargo y como observamos en múltiples estudios, a pesar de conseguir este objetivo algunos pacientes presentan episodios cardiovasculares de mayor gravedad y ello se corresponde con otras fracciones lipídicas (HDL, Apo) y otros factores de riesgo cardiovascular.

Lo hemos dicho, los pacientes que presentan un síndrome coronario agudo a pesar de tener un LDLc < 70 mg/dL son los que peor pronóstico tienen. La hipótesis que lo explica puede ser que estos pacientes podrían presentar una afectación coronaria más generalizada o más comorbilidades asociadas (por ejemplo, bien es sabido que los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada tienen niveles de colesterol más bajo y son los que peor pronóstico tienen).

Por otro lado, en aquellos pacientes que a pesar de tener un LDLc bajo presentan un SCA, estamos atados de pies y manos a la hora de establecer un tratamiento hipolipemiente agresivo, pues, el efecto de este ya no va a ser tan importante y, por tanto, esta parte del arsenal terapéutico no es tan eficaz, como en el paciente en el que partimos con LDLc alto (algo parecido a lo que ocurre con la paradoja del fumador, que tiene mejor pronóstico).

Un estudio que explora este ámbito es el JUPITER (*Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) en el cual, aquellos pacientes beneficiados con la estatina disminuían LDLc incluso a niveles inferiores a 50 mg/dL mostrando claros beneficios. Sin embargo, esta experiencia ha tenido detractores que la acusan de fallas metodológicas.

La obesidad es una enfermedad crónica en la cual se da un proceso inflamatorio crónico generalizado de bajo grado, lo cual se puede demostrar por incremento de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda. Este estado inflamatorio es factor que explica la presencia de insulinoresistencia, y la insulinoresistencia está relacionada en el desarrollo de diabetes mellitus, hipertensión arterial, aterosclerosis y ciertos procesos neoplásicos.

Hoy en día se tiene el conocimiento que la flora microbiana intestinal contribuye a este estado inflamatorio, incrementando las citoquinas inflamatorias mediante la activación de los receptores toll like-4 (TLR4) estimulados por LPS (lipopolisacáridos) provenientes de los microorganismos intestinales, la activación de los TLR4 incrementa la actividad de factores de transcripción pro inflamatorios como NF-κB y AP-1.

Cani demostró que ratones con alimentación rica en grasa aumenta la permeabilidad intestinal de LPS, el cual se incrementa en sangre y produce la endotoxemia o estado inflamatorio por estimulación de TLR4. Las dietas ricas en grasa alteran la permeabilidad intestinal al disminuir expresión de proteínas de unión del epitelio intestinal como son la

occludina y zónula occludens-1. Dieta hiperenergética no necesariamente de alto contenido lipídico es capaz de elevar LPS en sangre.

Diversos componentes de los microorganismos son los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) siendo el más representativo el LPS y tienen la capacidad de estimular la cascada inflamatoria.

El LPS para poder activar la inflamación, tiene que unirse a una proteína de unión a polisacárido (LPB), la cual posteriormente transfiere el LPS a un receptor de membrana, conocido como CD14, el CD14 se une al TLR4 formando un complejo el cual mediante ciertas proteínas estimula la producción de sustancias inflamatorias en macrófagos y otras células via NF-κB.

La microbiota intestinal puede regular la permeabilidad intestinal en relación a PAMPs, el GLP-2 disminuye la permeabilidad y la hiperactividad del sistema endocanabinoide que se evidencia en obesidad aumenta la permeabilidad.

Vrieze (2010) demostró que en 18 personas con síndrome metabólico mejoraron cuando se le trasplantó microbiota intestinal de personas delgadas, se evidenció mejora en la sensibilidad a insulina y disminución de triglicéridos.



### HIPERTENSIÓN PULMONAR EN OBESIDAD

Víctor Samillán Soto,

E-Mail: [vsamillan@yahoo.com](mailto:vsamillan@yahoo.com)

La obesidad es una de las epidemias de nuestra época, la cual afecta a gran parte de la población, la obesidad se encuentra relacionada con la producción de leptina y los receptores de leptina se encuentran también en las células endoteliales que forman parte de los vasos sanguíneos produciendo daño a nivel de endotelio de la vasculatura pulmonar lo cual podría ser uno de los factores por los cuales 6 de cada 10 mujeres afectadas por hipertensión pulmonar han sido obesas a lo largo de su vida.

Los resultados de las últimas investigaciones nos muestran un camino que está siendo investigado a profundidad.

## FLEXIBILIDAD POSOLÓGICA

# ILTUXAM®

Olmesartán y amlodipino

♥ Olmesartán 20 mg + amlodipino 5 mg

♥ Olmesartán 40 mg + amlodipino 5 mg

♥ Olmesartán 40 mg + amlodipino 10 mg



## SESIÓN VIII

### OBESIDAD Y SARCOPENIA

**Dorma Macedo Limo**

E-mail: [dpmacedalimo@gmail.com](mailto:dpmacedalimo@gmail.com)

#### La Sarcopenia

Heber y col, definen como “la masa (magra) reducida fuera de proporción en relación al tejido adiposo” Roubenoff en 2004 define la masa magra como tejido óseo y músculo-esquelético y agrega que ambos se encuentran disminuidos en esta patología. “The European Working Group on Sarcopenia in Older People” (EWGSOP) y la “International Working Group on Sarcopenia” (IWGS); definen sarcopenia como “un síndrome donde hay una pérdida progresiva y generalizada de masa muscular esquelética, con una pérdida concomitante de fuerza, los cuales establecen un fenotipo de riesgo para discapacidad o limitación física, pobre calidad de vida y muerte”.

La masa muscular se puede evaluar mediante DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), análisis de BIA (*Bioimpedance analysis*) o antropometría. La obesidad, se ha definido a partir de los criterios antropométricos de índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa y circunferencia abdominal.

La obesidad sarcopénica está en relación a los criterios de definición usados debido a que esto puede hacer repercusión en la prevalencia. De ese modo se observa que el riesgo de incapacidad y dependencia aumenta a medida que existe obesidad, sarcopenia o ambos diagnósticos en un mismo paciente.

En los adultos mayores el peso se mantiene estable o disminuye en la tercera edad, pero se produce un cambio en la proporción de sus componentes. Además, el tejido graso se redistribuye y se tiende a localizar a nivel intra-abdominal, infiltrando tejidos, el tejido muscu-

lar disminuye. Existen múltiples factores que afectan la composición corporal: genéticos, hormonales, inflamatorios, dietéticos, de estilo de vida.

En el adulto mayor el aumento de peso se correlaciona con la dificultad en las actividades de la vida diaria. La obesidad interfiere, mediante el efecto mecánico así como por el proceso inflamatorio mediado por adipocinas.

#### Conclusión

La obesidad sarcopénica presenta importantes implicaciones sistémicas, donde el cambio de composición corporal tiene consecuencia directa tanto en la funcionalidad del músculo como en el riesgo cardiovascular y metabólico. El abordaje de la fisiología del tejido muscular y adiposo ha permitido entender sus interacciones y el balance entre factores anabólicos y catabólicos así como de la inflamación como importante mediador entre ambos procesos. Se produce una pérdida progresiva de la fuerza isométrica.

Helsinsky define el riesgo en función de los cambios de composición corporal en forma longitudinal, se sugiere que las intervenciones para mantener una composición corporal basada en el riesgo metabólico están justificadas en el adulto mayor que no tenga condición de fragilidad. Por tanto, el diagnóstico de obesidad sarcopénica permite detectar indicadores a nivel subclínico o clínico de alto riesgo y su manejo tiene gran potencial respecto a la atenuación de la morbilidad y mortalidad en el adulto mayor.



### TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: EL FRACASO DE LAS DIETAS

**Silvio Schraier (Argentina)**

Email: [silvio.schraier@gmail.com](mailto:silvio.schraier@gmail.com)

La obesidad es una epidemia mundial, y no parece poder frenarse.

Pasaremos revista a una serie de planes de alimentación aplicados habitualmente, a saber: Planes bajos en grasas y bajos en calorías, Dietas extremadamente bajas en grasas, por ejemplo, la Dieta de Ornish, las Dietas Mediterráneas. Los Planes de alimentación bajos en Carbohidratos, aquellos Moderados Carbohidratos y con altas Proteínas, como la Dieta South Beach. Las dietas con Altas Proteínas, las dietas enriquecidas en  $\Omega 9$  y  $\Omega 3$  con moderada cantidad de grasa, las Dietas altas en grasas como la Dieta de Atkins.

Evaluaremos, a lo largo de la presentación, los resultados de las dietas mencionadas y lo difícil que es mantener el peso obtenido luego de su implementación. Esto habla del fracaso de las “dietas”

Finalmente, daremos una visión personal, aunque compartida por muchos profesionales, plausible, de lograr un peso más saludable y duradero, para cumplir las pautas sugeridas por la Organización Mundial de la Salud.

Esto nos llevará a exponer una serie de alternativas.

CONFERENCIA IV

**INCRETINAS: FISIOPATOLOGÍA Y AVANCES TERAPÉUTICOS EN DIABETES Y OBESIDAD**

**José Goldman (EE.UU)**

E-mail: josegoldman@aol.com

- Incretinas son hormonas de origen gastrointestinal secretadas en el curso de la absorción de nutrientes. Las dos incretinas identificadas al presente son el péptido similar al glucagon tipo 1 (PSG-1) y el polipéptido insulino-trópico glucosa-dependiente (IGT). Estas hormonas producen estimulación glucosa-dependiente de la secreción de insulina así como inhibición de la secreción de glucagon, además de retardo del vaciamiento gástrico, disminución de apetito e inducción de sensación de saciedad, que resultan en pérdida de peso. Desde que deficiencia de insulina y exceso de glucagon son manifestaciones patofisiológicas fundamentales de la diabetes de tipo 2 (DM2) y obesidad es una complicación diabética frecuente. Las incretinas han encontrado una muy oportuna aplicación en la terapia de esta enfermedad. Con este propósito, se han usado en el tratamiento de DM2 inhibidores de dipeptidilpeptidasa tipo 4 (DPP-4), la enzima que destruye la actividad incretina aumentando disponibilidad hormonal endógena, y agonistas del receptor de
- incretinas (ARPSG-1), que mimetizan la actividad de estas hormonas.
- Los inhibidores de DPP-4 son medicaciones orales, de acción antihiperlipémica moderada y efecto neutro respecto a peso corporal, mientras que ARPSG-1 son agentes inyectables de efecto antihiperlipémico potente y de pérdida de peso. Ambos, carecen de efecto hipoglicémico, excepto cuando están asociados con otras medicaciones antidiabéticas que poseen tal riesgo. Inhibidores de DPP-4 aprobados por FDA son sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina. ARPSG-1s en uso actual incluyen formulaciones de acción corta tales como exenatida (usada en USA) y lixisenatida (usada en Europa) de efecto predominantemente prandial, y formulaciones de acción retardada tales como exenatida de uso semanal, liraglutida, dulaglutida y albiglutida que afectan primordialmente glucosa plasmática en ayunas.
- La combinación inyectable de incretina e insulina basal parece ser de acción antihiperlipé-
- cémica particularmente potente, y formulaciones mixtas, ejemplo, liraglutida más insulina degludec, están actualmente en estudio pero no han sido todavía aprobadas para uso terapéutico. La formulación de liraglutida en dosis de 3 mg, que excede la dosis antihiperlipémica usual, ha sido aprobada para reducción de peso corporal y uso en el tratamiento de obesidad. Estudios con liraglutida también han mostrado una reducción significativa en la prevalencia de prediabetes, y por tanto sugieren una aplicación potencial en la prevención de progresión de prediabetes a un estado diabético establecido. Finalmente, el reciente estudio Leader con liraglutida ha demostrado una disminución estadísticamente significativa de eventos cardiovasculares combinados incluyendo muerte cardiovascular, infarto miocárdico no fatal, infarto silencioso, y accidente cerebrovascular isquémico no fatal, así como también reducciones de mortalidad de toda causa. Estos resultados sin precedentes ilustran la importancia de terapia incretina en el manejo de DM2.



SESION IX

**OBESIDAD Y DIABETES**

**Guido Molina Valencia**

E-mail: gmv\_endomet@yahoo.com

**E**n nuestro país la prevalencia de obesidad es de 17.5 %, (Sobrepeso 34.7%), y DM 7%, (intolerancia a la glucosa 8.11%, alteración de la glucosa en ayunas 22.4%, síndrome metabólico 25%), esto implica que potencialmente tenemos un crecimiento de DM en nuestro país para los siguientes años.

Está demostrado también que las costumbres y estilos de vida de los padres son la impronta para los hijos de tal manera que el número de diabéticos tipo 2 está creciendo en la población más joven del Perú.

Desde que están descritos factores que determinan comportamientos en relación a ingesta y actividad física en núcleos familiares es importante la información que pueda tener el individuo y su descendencia para asumir comportamientos y estereotipos relacionados a su alimentación, un rol trascendente es la cultura alimentaria, el entorno y las adaptaciones que el individuo adquiere de acuerdo al grado de urbanización.

La microbiota y consumo de azúcares tiene también un rol en el desarrollo de la obesidad y luego la diabetes. La ingesta cada vez más abundante de azúcares y grasas para colmar su satisfacción llevan al individuo al consumo de dietas hipercalóricas que generarán un estímulo exagerado del páncreas con la consecuente hiperinsulinemia desencadenando un estado de resistencia a la insulina, agotamiento y posterior glucotoxicidad y apoptosis de la célula beta, liberación de radicales libres y daño endotelial, con la consiguiente enfermedad cardiovascular vascular.

Esta secuencia es plenamente modificable, la adecuada información y educación del paciente procurará un cambio en su estilo de vida y la prevención implícita para su descendencia. Es importante el rol del médico desde los niveles de atención primaria hasta el especialista, manejando la misma información y el mismo objetivo.



## LA PIEL EN LA OBESIDAD

Martha Paola Arellano Salazar

E-mail: marparesa@gmail.com

La obesidad es un problema médico cuya prevalencia se está incrementando a niveles alarmantes. En la práctica clínica observamos una serie de complicaciones derivadas del exceso de peso como por ejemplo hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, artrosis y depresión; pero la obesidad también trae consigo muchos hallazgos en piel que, lejos de representar un signo de alarma metabólica son considerados la mayor parte de las veces problemas estéticos.

La piel además de ser blanco para numerosas hormonas y neurotransmisores tiene la capacidad de producir hormonas y sustancias con actividad similar a hormonas necesarias para su funcionamiento normal por lo que se puede considerar como un órgano endocrino, podemos afirmar entonces que la piel es el órgano endocrino más grande del cuerpo humano.

En la obesidad, se altera la barrera epidérmica de la piel de tal forma que muchos sujetos obesos muestran incremento de la pérdida transepidérmica de agua y la piel seca, de hecho los obesos tienen pliegues de la piel que sudan profusamente cuando el cuerpo se sobrecalienta en comparación con los delgados. Además se han demostrado alteraciones en la microvasculatura cutánea en sujetos obesos en comparación con controles no obesos.

La acantosis nigricans es la manifestación dermatológica más común de la obesidad y los acrocordones además de ser la segunda manifestación más frecuente se asocian también a diabetes. Estas dermatosis están fuertemente asociadas a resistencia a insulina

por esta razón muchos autores recomiendan que sean reconocidos como signos clínicos de la misma.

La resistencia a insulina lleva a niveles altos de insulina en el cuerpo. El estado de hiperinsulinismo conduce a disminución de la síntesis hepática de proteínas transportadoras y aumento consecuente de IGF1 libre, reducción de HC e IGFBP3 circulante; el incremento de insulina, IGF1 y andrógenos libres así como disminución de sus globulinas transportadoras en forma crónica generan diversos problemas que tienen por común denominador el crecimiento de tejidos y/o su desarrollo sin regulación como en SOP, alopecia androgénica, acné, acantosis nigricans, acrocordones o fibromas blandos incluso la aparición de algunos tipos de cáncer.

Sumada a la resistencia a insulina hay otros factores relacionados a dermatosis en obesidad como los factores mecánicos que están asociados a hiperqueratosis plantar, estrías por distensión, celulitis, adiposis dolorosa, linfedema e insuficiencia venosa crónica. La obesidad aumenta la incidencia de las infecciones cutáneas que incluyen: candidiasis, intertrigo, foliculitis cándida, forunculosis, eritrasma, tineacurris, y foliculitis.

En la práctica clínica debemos procurar particular atención al cuidado de la piel del paciente con obesidad, porque las alteraciones cutáneas tienen una prevalencia elevada y se pueden prevenir y tratar; y como parte del tratamiento, debemos tener en cuenta que la pérdida de peso contribuye sustancialmente a mejorarlas y a mejorar la calidad de vida del paciente.

## ES EL ÚNICO $\beta$ -BLOQUEANTE CARDIO-SELECTIVO QUE INDUCE LA LIBERACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO:



Menos efectos indeseados de broncoespasmos en pacientes con HTA y EPOC.



Ideal en pacientes diabéticos y dislipémicos.



No interviene en la actividad sexual.

**NABILA**  
Comprimidos ranurados  
nebulivol 2,5/5/10 mg

## Resúmenes de presentaciones en el VII Curso Latinoamericano de Diabetes Mellitus y X Curso Internacional de Manejo del Paciente con Diabetes Mellitus. ASOBAT 2016, 1 y 2 de septiembre. La Paz, Bolivia



### Microbiota intestinal y riesgo de diabetes

**Dr. Hugo Arbañil**

Médico endocrinólogo. Jefe Servicio Endocrinología, Hospital 2 de Mayo, Lima, Perú.

La microbiota intestinal (MI) es el conjunto de microorganismos que habita en el tracto digestivo del ser humano. El feto al nacer tiene un tubo digestivo estéril, pero si nace vía vaginal en 48 horas tendrá una microbiota intestinal muy parecida a la del adulto, la adquiere de su madre; muy diferente si nace vía cesárea, en ese caso la colonización será retardada y el tipo de microbiota será diferente del que obtiene un recién nacido vía vaginal.

La MI cumple funciones muy importantes en nuestro organismo, tiene un rol protector al impedir infecciones por gérmenes patógenos, además modula el sistema inmunológico, sobre todo en el recién nacido, finalmente interviene en el metabolismo del huésped al producir energía extra y favorecer el metabolismo de diversos micronutrientes.

La MI y su correspondiente microbioma (los genes de estas bacterias) cambian de acuerdo a lo que comemos a diario, a nuestra edad y estilo de vida. Dos grandes filos o divisiones tenemos en nuestra MI, los bacteroidetes y los firmicutes. Las personas obesas tienen una mayor proporción de firmicutes comparado a los

delgados, esto termina en una mayor producción de energía en los portadores de firmicutes lo cual favorece la obesidad.

La fermentación de fibra y polisacáridos complejos no digeribles liberan monosacáridos y ácidos grasos de cadena corta (AGCC), estos AGCC activan los receptores de la proteína G: GPR 41 y GPR43 a nivel de las células intestinales, lo cual libera el péptido YY (PYY) y GLP-1 que retrasan el tránsito intestinal y favorecen la obtención de energía de la dieta. A nivel del adipocito, la activación del GRP41 favorece la litogénesis, inhibe la lipólisis e induce la producción de leptina

La activación del GPR43 en el adipocito regula la acumulación de grasa en el tejido adiposo

MI suprime la expresión del FIAF (factor adiposo inducido por el ayuno), un inhibidor de la LPL (lipasa lipoproteica). La inhibición del FIAF llevaría al aumento de la LPL y acumulación de los TG en el tejido adiposo. Todos estos mecanismos al favorecer la obesidad llevan a la diabetes Mellitus tipo 2.

# Pre diabetes: que tanto nos afecta. **Diagnóstico y tratamiento**

**Dra. Loreto Aguirre**

Médico internista. Diabetóloga. Santiago de Chile

## Definición

“Es un estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM). Esta condición es común y está en aumento epidemiológico. Se caracteriza por elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes”.

## Un problema de actualidad

En los adultos, la DM **se desarrolla después de un periodo de tiempo prolongado**. La mayoría, si no todos, tienen inicialmente alguna alteración de la glicemia en ayunas o postprandial, **la cual es un estadio intermedio en la historia natural de la diabetes y es un factor de riesgo cardiovascular por sí sola**. Con **cambios en el estilo de vida y/o fármacos la progresión a diabetes puede ser retrasada o prevenida. Incluye actualmente a niños y adolescentes.**

## Diagnóstico de pre diabetes. Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)

IFG o glicemia de ayuno alterada= 100-125 mg/dl

IGT o intolerancia a la glucosa= glicemia 2 horas post-carga 140-199 mg/dl.

## Hemoglobina glicosilada para el diagnóstico

Desde 2009 distintas organizaciones han recomendado el uso de HbA1c para el diagnóstico de DM y pre DM

HbA1c > 6,5 %, agrega un 30% de pacientes con DM pero glicemias en ayunas < 126 mg/dl. (ADA-OMS)

HbA1c 5,7 a 6,4%: pre diabetes, riesgo hasta 20% de desarrollar DM en 5 años. (ADA-OMS) MINSAL no.

Esto último es un riesgo continuo desde 5%, pero con 6% se recomienda intervención.

Se requiere estandarización y certificación del método

## Significancia clínica

**DM2** (complicaciones micro y macrovasculares) – **Prediabetes** (riesgo de DM2 y riesgo CV) – Síndrome metabólico (riesgo de DM2 y riesgo CV).

## Manifestaciones clínicas y de laboratorio que orientan a prediabetes

- Edad: cualquiera edad, obligatorio mayor 45 años.
- Circunferencia de cintura: mayor 94 cm (hombre) y 88 cm (mujer)
- IMC mayor 25 kg/m<sup>2</sup>
- Historia familiar de DM 2 en familiares de primer grado
- Triglicéridos mayor de 150 mg/dL
- HDL menor a 40 mg/dL (hombre) y menor a 50 mg/dL (mujer)
- Hipertensión arterial
- HbA1C mayor a 6%
- Antecedentes de diabetes gestacional o hijos macrosómicos

- Síndrome de ovarios poli quísticos
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular
- Presencia de Acanthosis nigricans
- Bajo peso al nacer (menor a 2,5 K)

## Tratamiento

- Cambios en el estilo de vida
- Pérdida de peso
- Aumento del ejercicio físico cotidiano
- Agentes farmacológicos que aumenten la sensibilidad a la insulina (metformina, glitazonas)
- Agentes que impidan la absorción de carbohidratos (acarbose)

## Tratamiento farmacológico

- METFORMINA (Diabetes Prevention Program, DPP)
- ACARBOSA (Ensayo clínico STOP)
- ORLISTAT (Estudios XENDOS)
- GLITAZONAS (Estudios TRIPOD, PIPOD, DREAM y ACT-NOW)

## Fármacos recomendados en el tratamiento de prediabetes

- Pioglitazona 15 - 45 mg /día
- Rosiglitazona 2-8 mg/día
- Metformina 500-2,550 mg/día
- Acarbose 50-100 mg con cada alimento
- Orlistat 120 mg con cada alimento

Tanto la metformina como la acarbose tienen un perfil de seguridad aceptable y son los fármacos que se recomiendan como de primera línea. Aunque las evidencias de ensayos clínicos son altamente sugestivas de eficacia, el uso de las glitazonas aún tienen el reto de seguridad por lo que hay que hacer una selección de pacientes sin riesgo significativo para fracturas, especialmente en mujeres y para insuficiencia cardíaca.

Sobre la metformina tener en cuenta, los siguientes efectos clínicos:

- ↓ leve de los lípidos
- ↓ PAI-1 → mejoría de la fibrinólisis
- Mejoría de marcadores inflamatorios
- Mejoría de la función endotelial
- ↓ de peso, con ↓ tejido adiposo visceral
- Moderado efecto anorexígeno

## Nuevos fármacos

- No hay datos para poder recomendar el uso de los nuevos medicamentos basados en el eje de incretinas (ejemplos: inhibidores de la DPP4, GLP1) o SGLT2. pero los datos preliminares de estudios fase III sugieren que estos fármacos podrán tener resultados favorables.
- El tratamiento de la hipertensión arterial y la dislipidemia deberán seguir los mismos lineamientos que para los enfermos con diabetes.

## Cirugía

- La cirugía bariátrica es el método de control de peso más efectivo en pacientes con IMC mayor de 40 o de 35 con patología metabólica.

- Este beneficio se debe evaluar en contraposición al costo, riesgo de morbilidad (anestesia y quirúrgico) y la necesidad de un equipo multidisciplinario que relega esta alternativa a centros especializados y con experiencia.

## Prevención de diabetes tipo 2

- Los estudios se han hecho en sujetos con GAA o IG
- Progresión 3-5 años: 25% a DM, 50% mantiene, 25% mejoría espontánea

Estudio	Población	Tratamiento	Reducción RR
Finnish DPS	522	LST	58%
DPP	2161	LST	58%
Da Quing	259	LST	38%
DPP	2155	Metformina	31%
STOP NIDDM	1419	Acarbose	25%
XENDOS	3277	Orlistat	37%
DPP	1067	Troglitazona	75%
TRIPOD	266	Troglitazona	55%
DREAM	2569	Rosiglitazona	81%
ACT NOW	602	Pioglitazona	81%

## Consideraciones

- **CTEV** reducen aún más la incidencia de DM2
- **Metformina** reduce la incidencia de DM2
- En prediabetes, el tratamiento con **CTEV** podría ahorrar costos para reducir la incidencia de DM2
- Metformina es una excelente opción en pacientes jóvenes y obesos con prediabetes
- Metformina ahorra costos frente a no hacer nada

## Herramientas para screening en prediabetes

Poblaciones de alto riesgo

- Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa (PTOG)

Poblaciones de bajo riesgo

- Cuestionarios
- Glicemia en ayunas

Poblaciones de alto riesgo para prediabetes

- Edad >50 años (?)
- Historia familiar de la enfermedad en 1er grado
- Obesidad (abdominal)
- Hipertensión
- Enfermedad cardiovascular
- Dislipidemias
- Pertenecer a ciertos grupos étnicos

## Importancia e indicaciones de la actividad física en el paciente con DM tipo 2

**Dra. Karina Chavarria**

Médico epidemióloga. Presidente de ASOBAT

La relación entre actividad física (AF) y diabetes mellitus (DM) no es nueva. Se ha señalado esta relación desde épocas tan remotas como el año 600 a.C. en la que el médico hindú Sushruta prescribió la AF en personas con esta enfermedad llamada la enfermedad de los ricos. Lawrence(1926), observó que la AF mejoraba el efecto hipoglucémico de la insulina administrada, y así el ejercicio regular se convirtió en un elemento clave para la tríada en el tratamiento de la DM: insulina, ejercicio y dieta (Joslin1959).

cáncer. En todos los estudios se reporta que a mayor capacidad física del paciente diabético, menor es el riesgo de presentar complicaciones o muerte

### Impacto clínico de la AF en la prevención de la DM Tipo 2.

En una revisión sistemática de estudios cohorte que incluyó 301, 221 participantes sin DM, se reportó que los individuos que realizan AF de forma regular presentan una disminución del riesgo relativo de desarrollar DM del 31% (RR 0.69 IC95% 0.58 a 0.83) en relación con individuos sedentarios; así mismo se mostró que los individuos que realizan más de 150 minutos de caminata a la semana presentaban una disminución del riesgo de desarrollar DM del 30% (RR 0.70 IC95% 0.58 a 0.84) en comparación con aquellos que no caminaban esa cantidad/semana. Otra revisión sistemática también reportó el efecto favorable que tiene la AF estructurada sobre la disminución del riesgo de desarrollar DM (*Journal of Diabetology*. 2012).

### Impacto clínico de la AF en el tratamiento y control de los pacientes con DM tipo2

En un meta-análisis (*JAMA* 2011), se reportó que la AF aeróbica estructurada se acompaña de descensos en los valores porcentuales de Hb A1C de -0.77% (IC 90% -1.06 a -0.4%); de igual forma los programas que incluyeron actividades de fortalecimiento contra resistencia también mostraron descensos significativos de -0.57% (IC 90% -1.14 a -.01). Es interesante que los programas que incluyeron combinación de ambos tipos de actividad reportaron descensos menores a cada tipo por separado (-0.51% (IC 90% -.79 a -.21). Los programas de AF aeróbica que realizaron un volumen mayor a 150 minutos por semana se relacionaron con mayores descensos en la Hb A1c que aquellos de ejercicio con menor volumen. También se reportó que la AF no estructurada se relacionó con descensos en la Hb A1C -.43 (IC95% -.59 a -.28), aunque estos fueron de menor magnitud en comparación con programas de AF estructurados.

### Impacto clínico de la AF en la disminución del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en pacientes con DM tipo2

En un meta-análisis (*Diabetes Care* 2013) se evaluó el riesgo de desarrollar enfermedad CV en relación al nivel de AF realizada, concluyendo que los pacientes con alto nivel tenían una disminución del riesgo del 29% (RR 0.71, IC95% 0.60 a 0.84), además se determinó que por cada 60 MET/minuto/día de AF realizada,

el riesgo de desarrollar enfermedad CV disminuyó un 7.9%.

### Impacto clínico de la AF en la disminución de la mortalidad en pacientes con DM Tipo2

Un interesante estudio de cohorte (*Diabetologia* 2012) analizó el efecto de la AF sobre el riesgo de muerte por cualquier causa y por enfermedad CV, asociándolo con el nivel de control glucémico determinado por los valores de HbA1C; al analizar la AF de forma aislada se encontró que altos niveles de AF se asociaron a un decremento en el riesgo de muerte por cualquier causa del 26% (HR 0.74, IC95% CI 0.67 a 0.81) y por enfermedad CV del 29% (HR 0.71, IC95% 0.62 a 0.82).

### Recomendaciones en la prescripción de la AF en el paciente diabético: Actividad física aeróbica

Para la mejora de la capacidad física aeróbica se recomienda realizar actividades que involucren grandes grupos musculares y articulares y que genere un incremento en el trabajo CV, por ejemplo caminata y bicicleta. Para una adecuada prescripción se debe tener en cuenta los componentes de la carga, y estos son: frecuencia, duración, intensidad y volumen de la actividad física. Estos variarán acorde a la edad, estado clínico y nivel de condición física del paciente.

En la actualidad, la evidencia científica sobre el impacto clínico de la AF en la prevención, tratamiento, disminución del riesgo de complicaciones y de muerte en la DM es sólida. El impacto clínico de la AF incluye a los 3 niveles de prevención, aportando beneficios a nivel en la prevención, tratamiento y disminución de complicaciones e incluso disminución de la mortalidad. Por lo tanto, la inclusión de la AF dentro de programas de atención de la DM, no debería ser de carácter opcional y tampoco debería quedarse como una simple recomendación para el paciente, se deberían enfatizar e incluso implementar programas estructurados y supervisados de AF, de forma que se realice bajo sólidas normas de prescripción y control, para garantizar así su eficacia y beneficios, teniendo siempre en mente sobre los posibles riesgos o efectos secundarios de cada intervención. Por lo que la prescripción de AF debe ser individualizada y monitorizada para reducir las dificultades y optimizar los beneficios de la misma. Con una cuidadosa selección del tipo de actividad, la periodización, progresión, calentamiento, enfriamiento se podrán alcanzar las metas anheladas

La AF es fundamental en los cambios en el estilo de vida del paciente con DM, ya que favorece el control glucémico y mejora la sensibilidad a la insulina, que se refleja en disminución en los valores de Hb A1C, de glucosa plasmática y de tolerancia a la carga de glucosa oral. Se ha reportado que el nivel de capacidad física que tiene un individuo diabético se relaciona de forma directa con la presencia de complicaciones cardiovasculares (CV), riesgo de muerte por cualquier causa, y riesgo de muerte por

## RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE TRATAMIENTO ESH/ESC - JNC7

### La opción más recomendada por estas guías es:

Iniciar el tratamiento con 2 fármacos, ya sea como prescripciones separadas o en combinaciones de dosis fijas.



**ILTUXAM®**  
Olmesartán y amlodipino



## ¿Cuándo no es suficiente la **Metformina**?

**Dra. Gloria Ayala Bluske**

Médico Internista. Miembro de SBMI. Tesorera de ASOBAT

La metformina forma parte de la familia de las biguanidas, grupo de fármacos que procede de la guanidina – derivado de la Calega officinalis, planta usada desde la Edad Media para tratamiento de la diabetes (DM), con un potente efecto sensibilizante a la insulina. En 1922 se describe la fórmula química de la metformina, a partir de 1957 se inicia la prescripción del medicamento en Europa, Norte América y México. Debido a su relación con la acidosis láctica las biguanidas se retiraron de su uso clínico, y en 1977 la FDA la saca del mercado, para reintroducirla en 1995, al establecer que la relación entre metformina y acidosis láctica estaría en un rango de 5 por 100 000 pacientes, por lo que ese mismo año reingresa en EEUU. El estudio UKPDS, en 1998, consolida su uso.

La principal indicación de la metformina es el tratamiento de la DM 2, al disminuir la producción hepática de glucosa, inhibiendo la gluconeogénesis, aumentando la utilización celular de glucosa dependiente de insulina y por sus efectos pleiotrópicos en tejidos afectados por la resistencia a la insulina, como músculo esquelético, tejido adiposo, sistema vascular, ovarios y otros, afectando vías metabólicas diferentes.

La metformina es una molécula hidrofílica básica, su absorción ocurre principalmente en el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática, tiene una vida media corta (3 a 4.5 horas), no se une a proteínas plasmáticas, y su excreción es renal, sin cambios.

Sus efectos adversos son: gastrointestinales en un 10 al 30%, deficiencia de vitamina B12 en un 7%, y acidosis láctica (poco frecuente), no debiendo administrarse en enfermedad renal crónica con IFG menor a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, en insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca CF III-IV, insuficiencia respiratoria, debiendo suspenderse su administración cuando se deba utilizar contraste, al requerir una cirugía mayor o al presentarse cualquier estado de hipoxia.

Se estima una disminución de HbA1c del 1 al 1.5%, reducción del peso corporal entre 1 y 2.5 kg y una reducción de la insulinemia del 26%, el UKPDS demostró la relación entre el uso de metformina y disminución de eventos CV.

Todas las guías revisadas están de acuerdo en iniciar tratamiento para DM2 con modificaciones en el estilo de vida y monoterapia con metformina, en pacientes estables, agregando un segundo medicamento cuando no se alcanza la meta de HbA1c luego de 3 a 6 meses de monoterapia, o cuando la meta se pierde posteriormente. Las guías NICE consideran adicionar iDPP-4 ó glitazonas; para la ADA y la EASD cualquier antidiabético oral (ADO) puede ser utilizado. Cuando no sea suficiente la prescripción de metformina, consideran en sus guías la eficacia en la disminución de HbA1c, la posibilidad de hipoglucemia, impacto en el peso del paciente, efectos secundarios importantes y el costo del fármaco.

Para las guías ALAD se inicia tratamiento con terapia combinada de ADO cuando la HbA1c está por encima de 8% o se añade un segundo medicamento cuando el control de HbA1c se encuentra 1 punto por encima de la meta, la combinación de metformina con cualquier otro ADO es efectiva, pero recomienda combinarla con iDDP-4 por ser neutra en el peso del paciente y prácticamente no producir hipoglucemia, la dosis de iDPP4 es fija, la de metformina se administra en forma ascendente de 500 mg a 2 000 mg/día. La combinación de sitagliptina y metformina actuaría sobre los tres defectos principales de la DM 2 en forma complementaria:

- La sitagliptina mejora los marcadores funcionales de las células Beta y aumenta la síntesis y liberación de insulina.
- La sitagliptina reduce indirectamente la sobreproducción hepática de glucosa (SHG) al suprimir el glucagon de las células alfa
- La metformina actúa como sensibilizante a la insulina (hígado, músculo liso, tejido adiposo)
- La metformina reduce significativamente la sobreproducción hepática de glucosa al actuar directamente sobre el hígado para disminuir la gluconeogénesis y la glucogenólisis.

Recientemente se publicó un meta-análisis (JAMA.2016;316:313-324.) que comprende 301 estudios que incluyeron 118, 094 pacientes, de ellos 177 estudios evaluaron ADO prescritos como monoterapia, 109 con terapia combinada, 29 estudios evaluaron una asociación de tres medicamentos, 14 estudios comprendieron monoterapia y terapia asociada con 2 medicamentos. Todos los medicamentos fueron estimados como efectivos cuando se asoció metformina a tratamiento. Se concluyó que la selección de un segundo medicamento deberá estar basada en consideraciones específicas de cada paciente.

# Tratamiento intrahospitalario de la DM

**Dra. Loreto Aguirre**

Médico internista y diabetóloga. Santiago de Chile

## ¿Cuándo se hospitaliza un paciente diabético?

¿Para inicio de tratamiento con insulina? **NO**

¿Por descompensación metabólica, sin cetoacidosis? **NO**

**SI**, el paciente con complicaciones metabólicas agudas de la DM que supongan un riesgo para la vida: **Cetoacidosis**, hiperglicemia **hiperosmolar** e **hipoglicemia** severa con compromiso de conciencia (**UCI**)

## Otras hospitalizaciones:

Cirugías de urgencia o programadas. Situaciones clínicas como cuadros infecciosos, quimioterapia. Complicaciones de la DM. Embarazo complicado.

## Manejo del diabético hospitalizado en UCI. Consideraciones:

Requiere un adecuado control de su glucosa. La hiperglicemia constituye un factor de riesgo para: infarto al miocardio, infarto cerebral, sepsis, infecciones nosocomiales, insuficiencia cardíaca, daño renal.

## Al hospitalizarse:

1. Con DM pre existente
2. Sin diagnóstico previo
  - Con glicemia mayor a 140 mg/dL, seguimiento durante la hospitalización
  - Si es diabético con glicemia mayor a 140 mg/dL realizar HbA1c.
  - Si paciente no diabético con terapia hiperglicémica (corticoides, nutrición enteral o parenteral) deben ser monitorizados 24 a 48 horas después de iniciar el fármaco.

## Objetivos de glucosa:

Si se trata con insulina, en general, el objetivo de glicemia antes de las comidas es **< 140 mg/dLy <180 mg/dL** para la glicemia al azar, siempre y cuando estos objetivos puedan lograrse en forma segura.

En los pacientes estables con estricto control previo de glicemia, los objetivos pueden ser más rigurosos.

Para los pacientes con comorbilidades graves, los objetivos pueden ser menos rigurosos.

Para el control glicémico en los pacientes no críticamente enfermos se usa la insulina subcutánea programada con componentes **basal, nutricional y corrector**.

El monitoreo de la glucosa se debe iniciar en cualquier paciente que no se sabe diabético y que recibe tratamiento asociado con alto riesgo de hiperglicemia, (glucocorticoides, el inicio de nutrición enteral o parenteral).

## ¿Cuál insulina debe emplearse?

Esquema basal + bolos. Compuesto por insulina subcutánea de acción corta insulina rápida

o análogos de acción ultra corta (lispro, aspart, glusina) combinados con una insulina basal (NPH o análogos de larga duración como glargina o detemir). Además de apoyo nutricional y dosis de rescate o corrección de insulina cuando no se ha logrado el control de la hiperglicemia.

## ¿Cómo calcular, administrar y distribuir las dosis de insulina en el esquema basal + bolo?

En pacientes con DM tipo 2 tratados con dieta o antidiabéticos orales:

Dosis diaria de inicio de insulina:

0.4 UI/kg/día cuando la glicemia se encuentra entre 140 a 200 mg/dL

0.5 UI/kg/día cuando la glicemia se encuentra entre 201 a 400 mg/dL

0.2 a 0.3 UI/kg/día en pacientes mayores de 70 años o cuando existe daño renal (FG<60/ mL/min).

En pacientes con DM tipo 2 con tratamiento previo con insulina:

La insulina de inicio debe ser la misma dosis que el paciente recibía antes del ingreso

La mitad de la dosis (50%) con una insulina de larga acción basal y la otra mitad con insulinas de acción corta, dividida en tres bolos preprandiales.

Si paciente no recibe alimentación por vía oral, la dosis de insulina rápida no se administra.

La dosis basal de insulina una vez (glargina/detemir) o dos veces (detemir/NPH) al día, a la misma hora cada día.

Ajustar la dosis de insulina cada día de acuerdo a los resultados de glucometrías y siguiendo los mismos principios de distribución según requiera cada paciente.

## ¿Cómo calcular la dosis de insulina suplementaria (corrección)?

Paciente tiene una buena tolerancia a la vía oral y no está ajustado al tratamiento con insulina basal

Añadir una dosis de insulina de acción rápida en la columna de "usual". También usar en los pacientes ancianos y aquellos con insuficiencia renal.

Si el paciente no está recibiendo alimentación por vía oral, añadir una dosis suplementaria de insulina rápida o corta cada 6 horas según la columna de "sensible".

Comenzar según columna "Resistente" en los pacientes que reciben corticoides y los tratados con más de 80 UI/día.

Antes de las comidas: Añadir una dosis de corrección de insulina, a la dosis programada de insulina del paciente.

Glucosa	Sensible	Usual	Resistente
>141 - 180	2	4	6
181 -220	4	6	8
221 - 260	6	8	10
261 - 300	8	10	12
301 - 350	10	12	14
351 - 400	12	14	16
>400	14	16	18

## ¿Cuáles son las metas de glucosa?

Se recomienda un objetivo de glucosa antes de las comidas de menos de 140mg/dLy una al azar de menos de 180 mg/dL. Los objetivos glicémicos deben ser modificados de acuerdo al estado clínico.

Metas más bajas: los pacientes que mantienen el control glicémico, sin hipoglicemia.

Pacientes con enfermedad terminal o con esperanza de vida limitada o con alto riesgo de hipoglicemia el objetivo puede ser tan alto como 200 mg/dL. Para evitar hipoglicemia se sugiere reevaluar la terapia cuando los valores de glicemia estén por debajo de 70 mg/dL.

## ¿Cada cuánto tiempo debe hacerse monitoreo de glucometría o glucosa sérica?

Glucometrías antes de las comidas y al acostarse en pacientes que están comiendo. Cada 4 – 6 horas en pacientes que no reciben nada vía oral o si están con alimentación enteral continua (sonda).

- Los pacientes con DM que se aplican múltiples inyecciones de insulina o están siendo manejados con bomba de insulina:  $\geq$  tres veces al día.
- Cuando se hagan adiciones o modificaciones en la terapia el monitoreo debe más frecuente
- En pacientes con inyecciones menos frecuentes o con tratamiento oral la frecuencia ideal, tiene que ser para alcanzar los objetivos de glicemia.
- Se recomienda el monitoreo continuo en los pacientes con riesgos de episodios de hipoglicemia o que los han presentado de manera frecuente.
- Se debe mantener la monitorización continua al menos 48 horas en todos los pacientes que están recibiendo dosis elevadas de glucocorticoides y que iniciaran manejo con insulina, para evitar hipoglicemia.

## HIPOGLICEMIA

### Definición:

Glicemia plasmática menor a 70 mg/dL. Severa menor a 50 mg/dL. Evento hipoglicémico severo sintomático, que requiere asistencia médica (inferior a 50 mg/dl).

Resolución rápida con administración de glucosa oral o con aplicación de glucagón

### ¿Cómo realizar la transición hospitalización a ambulatorio?

Para planificar el tratamiento de la hiperglicemia al egreso del paciente deben considerarse:

Tratamiento de la diabetes previo al ingreso.

Nivel glicémico previo al ingreso y durante su estancia hospitalaria

Grado de control glicémico previo por historia clínica y por la HbA1c previa o al momento del ingreso.

En los pacientes con HbA1c < 7%, en ausencia de contraindicaciones, y dependiendo de la situación clínica del paciente, al egreso debe iniciarse el tratamiento previo a la hospitalización.

Si las concentraciones de HbA1c previas al ingreso son > 8% no se debe restaurar el tratamiento farmacológico previo. Valorar aumentar la dosis del manejo previo, o bien añadir un segundo antidiabético oral o insulina en mono dosis nocturna.

### SITUACIONES ESPECIALES

#### Transición de la infusión continua de insulina a terapia subcutánea

En pacientes diabéticos la transición de insulina cristalina por horario, debe realizarse 1 – 2 horas antes de suspender la infusión de insulinas.

En pacientes sin historia de diabetes, que cursen con hiperglicemia y hayan recibido infusión

de insulina, se recomienda el paso a insulina subcutánea 2 horas antes de la suspensión, si la dosis de Insulina era superior a 2U/h.

#### Transición desde el hogar al hospital

Es recomendable el uso de insulino terapia como el método preferido para alcanzar control metabólico en el paciente hospitalizado con hiperglicemia.

Se recomienda la discontinuación de agentes orales hipoglicemiantes y la iniciación de insulino terapia para la mayoría de pacientes con DM2 admitidos en el hospital.

Pacientes tratados previamente con insulina, deben recibir dosificación ajustada al estado clínico como forma de reducir el riesgo de hipoglicemias.

#### Cirugía menor en pacientes con DM2 no tratados con insulina

Descontinuar agentes orales con riesgo de hipoglicemia (SUs) el día previo a la cirugía.

Mantener MTF, IDPP4 o agonistas receptor GLP1, SGLT2, TZD, Acarbosa.

Suspenderlos el día de la cirugía.

Pacientes en buen control GP <180mg/cubrir con insulina de acción corta.

Pacientes en control malo GP >180mg/empezar infusión continua de insulina o esquema basal /bolo.

**META:** Evitar la hiperglicemia excesiva (GP>180mg/dl) y la hipoglicemia (GP<70 mg/dl).

#### Cirugía menor en pacientes con DM2 tratados con insulina

Descontinuar agentes orales con riesgo de hipoglicemia (SUs) el día previo a la cirugía

Mantener MTF, IDPP4 o agonistas receptor GLP1, SGLT2, TZD, Acarbosa.

Suspenderlos el día de la cirugía

Pacientes con buen control GPA<180mg/dL

Empezar normosolución 5%+KCL 100-125 mL/hora

Dar mitad dosis de insulina NPH, Levemir, Glargina, Degludec en la mañana de la cirugía.

Monitoreo cada 4 - 6 h y suplementar con insulina de acción corta para mantener la glucosa entre 140-180 mg/dL.

Pacientes en mal control GP >180 mg/dl empezar con infusión de insulina de inmediato.

#### Cirugía mayor en pacientes DM1, DM2

Descontinuar agentes orales con riesgo de hipoglicemia (SUs) el día previo a la cirugía.

Mantener MTF, IDPP4 o agonistas receptor GLP1, SGLT2, TZD, Acarbosa.

Suspenderlos el día de la cirugía

Empezar infusión de insulina antes de la cirugía y continuar durante todo el período perioperatorio.

**METAS:** Mantener la glucosa sanguínea en <180 mg/dl durante la cirugía. Mantener la glucosa sanguínea entre 110-140 mg/dL en el post operatorio.

## ¿Cuándo un paciente con diabetes debe ser referido a un especialista en Nefrología?

**Dr. Daniel Segura**

Médico internista-nefrólogo. Miembro titular de ASOBAT

El creciente número de personas con diabetes mellitus (DM) tiene un impacto en el incremento de los nuevos casos de nefropatía diabética (ND). La ND es la tercera complicación crónica más frecuente en los pacientes diabéticos, luego del ictus y de las amputaciones por pie diabético. Ocurre en aproximadamente 30-40% de los casos de DM tipo 1 y 10-20% en la DM tipo 2.

La historia natural de la ND, inicia luego de un mínimo de 5 años de enfermedad metabólicamente mal controlada, los cambios funcionales preceden a los estructurales, la hiperfiltración seguida de micro y macroalbuminuria es el sello distintivo de la ND; el descenso de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y proteinuria masiva está asociada al hallazgo histológico conocido como "glomeruloesclerosis nodular de Kimmelstiel y Wilson", generalmente a los 15 años de evolución de la enfermedad, producto de lesiones crónicas e irreversibles de los podocitos, membrana basal glomerular y del endotelio vascular.

La literatura actual, no presenta definiciones establecidas en relación a referencia precoz y tardía de los pacientes diabéticos manejados en atención primaria hacia el especialista de nefrología. Sin embargo, muchos de estos coinciden en referir a los pacientes tras el hallazgo de proteinuria y descenso de la TFG. No obstante los resultados obtenidos en estos estudios demuestran que dos tercios de los pacientes con DM tienen TFG menor a 60mL/min y que el 13% tiene ERC estadio 4. Cerca del 80-90% tienen HTA mal controlada, dislipidemia u obesidad y tan solo el 40% reciben algún IECA o ARA II.

Recientes estudios de biomarcadores urinarios, proponen la posibilidad de predecir la aparición de microalbuminuria, proteinuria o daño renal en pacientes con DM, mucho antes de su manifestación clínica. Entre estos biomarcadores los que destacan con evidencia aceptable son: marcadores de daño podocitario (transferrina, nefrina, Factor de Tumor Wilms-1, factor de crecimiento vascular endo-

telial tipo A), marcadores de lesión de la membrana basal glomerular (factor transformador de crecimiento beta y Colágeno IV), daño endotelial (glucosaaminoglucanos). Todos estos biomarcadores preceden al desarrollo de proteinuria, descenso de la TFG o cambios estructurales glomerulares.

En conclusión, la referencia de los pacientes con DM al nefrólogo, debe ser oportuna, precoz, programada y consentida. Se sugiere referir al nefrólogo a todo paciente diabético con evolución mayor a 5 años, hallazgo de micro o macroalbuminuria, descenso de la TFG. De ser posible, utilizar biomarcadores urinarios para discriminar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de ND para la referencia precoz. Además, aquellos pacientes con DM con un curso no relacionado a la historia natural de la ND, también deben ser referidos al nefrólogo, ejemplo: proteinuria masiva, descenso abrupto de la TFG, proteinuria precoz (menor a 5 años), presencia de hematuria, ausencia de retinopatía.

## Neuropatías autonómicas en DM: como reconocerlas y manejarlas

**Dr. Javier Saavedra Belmonte**

Médico Endocrinólogo. Clínica Los Ángeles – Cochabamba

Las Neuropatías Diabéticas Autonómicas (NDA), están inscritas dentro de las complicaciones crónicas en la Diabetes Mellitus (DM). Es un subcapítulo dentro de las neuropatías de origen metabólico, y en especial en la DM. Se consideran complicaciones crónicas, ya que empiezan a aparecer a partir de los 12 años de evolución después del primer diagnóstico del cuadro. Son las complicaciones crónicas que más pronto aparecen y las únicas que de alguna manera se pueden revertir. De ahí su importancia en reconocerlas desde su inicio, ya que con un buen control metabólico pueden desaparecer. No son de fácil diagnóstico, ya que se sobreponen los síntomas a otras complicaciones como la deshidratación y acetoneamia.

Las principales NDA y sus síntomas

SISTEMA	SÍNTOMAS
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>√ Hipotensión ortostática</li> <li>√ Hipotensión postprandial</li> <li>√ Taquicardia sostenida</li> <li>√ Complicaciones vasculares en pie</li> <li>√ Muerte súbita</li> </ul>
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>√ Disfagia, alteraciones de la motilidad</li> <li>√ Gastroparesia</li> <li>√ Estreñimiento, diarrea, Incontinencia</li> </ul>
Genito – Urinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>√ Disfunción de la vejiga</li> <li>√ Disfunción sexual</li> </ul>
Unidad Pilosebacea y Sudoración	<ul style="list-style-type: none"> <li>√ Anhidrosis distal</li> <li>√ Transpiración sin causa</li> </ul>
Pupilas	<ul style="list-style-type: none"> <li>√ Respuesta anormal pupilar</li> </ul>
Respuestas Neuroendocrinas a la Hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>√ Disminución de la secreción de glucagón</li> <li>√ Respuesta a la secreción catecolaminas, demorado.</li> </ul>

Los factores de riesgo (FR), que condicionan son: un pobre control glucémico, elevación de los triglicéridos, elevado IMC, el tabaco y la hipertensión arterial. Combatiendo estos FR en el paciente diabético, sobre todo tipo 1, se logra reducir su incidencia. En el DCCT, se logra una reducción del 53% en pacientes tipo 1 por la insulinoterapia en régimen intensivo.

En el paciente diabético, para garantizar un buen control metabólico y evitar la aparición de una NDA, debemos lograr: Una PA de 140/85 mmHg; Hb A1c: <6,5%; Triglicéridos: <150mg%; Colesterol total: <193mg%; C-HDL: >42; uso de IECAS sin relación con la PA; uso de aspirina en pacientes con arteriopatía diabética. La mortalidad del diabético está cerca al 30% a los 5 años de haber sido diagnosticado de tener una NDA.

La NDA gastrointestinal, afecta la motilidad del esófago, el vaciamiento gástrico y la función intestinal. A nivel genito-urinario las alteraciones de la vejiga, eyaculación retrógrada, mala función eréctil y dispareunia son indicadores. Debemos investigar su existencia al momento del diagnóstico en pacientes con DM tipo2 y a los 5 años del diagnóstico de su DM tipo1.

## Degludec e insulinas concentradas

**Dr. Hugo Arbañil**

Médico endocrinólogo. Jefe Servicio Endocrinología, Hospital 2 de Mayo, Lima, Perú

En el tratamiento de la diabetes mellitus los médicos hemos ido buscando la mejor manera de reemplazar la insulina deficitaria en nuestros pacientes, desde las épocas en que se adicionaba goma u otras sustancias en el afán de lograr que la acción dure todo el día, hasta el logro de usar la protamina (NPH) o los concentrados de Zinc (Lenta).

Hoy en que mediante tecnología se ha logrado insulina humana y luego se ha manipulado los aminoácidos lográndose análogos de acción rápida y lenta. Uno de los objetivos más importantes en esta búsqueda es el evitar las hipoglucemias. Pues bien la adición de un ácido graso además de fenol y zinc ha dado lugar a Degludec una insulina de ultra larga acción que además muestra en sus estudios (Flex) que permite mayor flexibilidad en su colocación en el tiempo y comparado a glargina es superior a ella en mostrar menos hipoglucemias nocturnas, iguales resultados se dan en los estudios BEGIN. ...

Por otro lado muchas veces existen pacientes que usan cantidades de insulina que exceden las 100 unidades diarias, lo cual para colocarse dichas cantidades requieren de "otro" pinchazo" mas. Por ello se han creado insulinas más concentradas por ejemplo la U 500 (significa que tiene 500 unidades por mL en vez de la clásica U 100 que contiene solo 100 unidades por mL) esto en la insulinas humanas clásicas corriente o cristalina. Además se conocía hace tiempo que al colocar dosis mayores de insulina se alargaba su efecto.

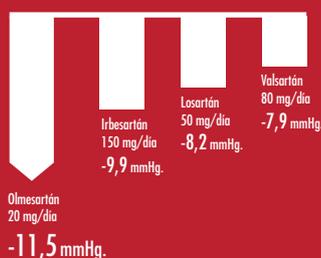
Igual situación ocurre con los análogos de insulina, es el caso de glargina, la cual se empezó a investigar la mayor concentración para estos pacientes con dosis mayores, se encontró que al producirse una concentración mayor de insulina se alargaba la duración de acción, llegando ya a 24 horas y sin pico de acción, caso que en glargina no llegaba a 24 horas y tenía un pequeño pico de acción. El programa de estudios EDITION muestra menos hipoglucemia nocturna comparada con glargina, resta por compararse con degludec



### MAYOR EFICACIA

Mayor reducción de presión arterial diastólica (PAD) que otros ARA II

Cambios en la presión arterial diastólica (mmHg) con respecto al valor basal luego de 8 semanas de tratamiento.



**ILTUX**<sup>®</sup>  
Olmesartán

## Beneficios cardiovasculares de los antidiabéticos orales (AO)

**Dr. Hugo Arbañil**

Médico endocrinólogo. Jefe Servicio Endocrinología, Hospital 2 de Mayo, Lima, Perú

Desde la época en que el grupo universitario de EEUU reportó que el uso de sulfonilureas (tolbutamida en aquella época) aumentaba la posibilidad de eventos fatales cardiovasculares (CV) comparado a la insulina, hasta el meta-análisis de Nissen (2007) que mostró un aumento de la mortalidad por eventos CV en los pacientes que usaban rosiglitazona, razón por la cual actualmente se solicita a cualquier nuevo medicamento a usarse en personas con diabetes mellitus (DM) demostrar que su uso no ocasiona aumento o riesgo de mortalidad CV.

Todo esto es muy importante pues recordemos que las personas con DM tienen el llamado RIESGO EQUIVALENTE CORONARIO. Por lo que debemos valorar los beneficios vs riesgos del uso de los medicamentos antidiabéticos, revisemos cada una de las familias de AO.

La metformina muestra en el estudio UKPDS en el grupo de DM obesos que disminuye el riesgo de infarto de miocardio (IM) si bien el número de pacientes es pequeño, hay también metaanálisis que no logran encontrar esta ventaja.

Las sulfonilureas (SU), si bien son muy antiguas se han desarrollado nuevas formulaciones que protegen mejor a sus usuarios, este es el mecanismo de preacondicionamiento isquémico, que comparten mayormente glimepirida y gliclazida. Metaanálisis muestran cierta desventaja de SU si se compara con metformina, sobre todo en el ictus que ocurre más en personas con SU comparados a los usuarios de metformina.

Las meglitinidas tienen un estudio con nateglinida (navigator) que mostró que su uso no favorecía el riesgo CV en los pacientes que lo usaban.

Los inhibidores de alfa glucosidasa (acarbosa) muestran un estudio en el que su uso favorece el riesgo CV de los pacientes con DM.

La pioglitazona miembro de la misma familia que la rosiglitazona tiene un estudio (PROACTIVE) que muestra ventajas CV en los pacientes que lo usan.

Los inhibidores de la DPP IV muestran que son neutros en riesgo CV, alogliptina (EXAMINE), sitagliptina (TECOS), en tanto que saxagliptina (SAVOR TIMI 54) mostró aumento en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca; la vildagliptina no tiene estudios al respecto.

Los inhibidores SGLT2 son la última familia de AO que salió al mercado y empaglifozina muestra un estudio sorprendente (EMPAREG OUTCOME) ya que por primera vez un AO logra disminuir el objetivo primario CV compuesto y lo hace tempranamente desde los primeros meses de uso del medicamento, se discute si este resultado está vinculado a la baja de peso que logra este medicamento, asociado a la disminución de la presión arterial sistólica.

## ¿Cuál es la meta y cómo conseguirla en hipertensión y diabetes?

**Dr. Víctor Félix Loza Chacón**

Médico cardiólogo. Miembro titular de ASOBAT

La hipertensión arterial sistémica (HTA) es una co-morbilidad frecuente en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la tipo 2 (DM2). De acuerdo con el estudio HDS (1993), el 39% de los pacientes con DM2 diagnosticados tempranamente ya eran hipertensos. En la DM1 en cambio, sube de 5% a los 10 años a 33% a los 20 años y a 70% a los 40 años existiendo una estrecha relación entre la aparición de microalbuminuria y la HTA.

Entre el 25 al 40% de los diabéticos desarrollan nefropatía diabética y la HTA es el más poderoso factor de riesgo para su progreso y el de las otras complicaciones micro y macro vasculares. En contrapartida existen sólidas evidencias de que su tratamiento previene lo señalado e incluso revierte la nefropatía diabética en períodos tempranos. El UKPDS mostró que los pacientes sometidos a terapéutica estricta, comparados con el grupo tratado en forma menos intensa tuvieron una disminución del 21% en el riesgo relativo (RR) de infarto agudo de miocardio (IAM), 44% en el RR de AVC, del 49% en el RR de enfermedad arterial periférica de miembros inferiores, reducción de 37% de complicaciones por retinopatía diabética y reducción de un 32% el RR de mortalidad relacionada con diabetes.

El estudio HOT con metas más severas en las cifras de PAD, expuso que en el subgrupo de diabéticos, hubo una reducción de un 51% de eventos CV mayores con PAD <80mmHg comparados con aquellos que alcanzaron PAD <90mmHg.

Se ha demostrado que la terapia antihipertensiva al reducir la hiperfiltración previene y desacelera su evolución, lo que señala que lo más importante es bajar la PA para preservar función renal y que con el bloqueo del eje RAA hay efectos beneficiosos adicionales al del sólo bajar la HTA.

Las nuevas guías clínicas europeas y norteamericanas de tratamiento de la HTA, señalan que a pesar de la existencia de trabajos aislados que muestran la eficacia de reducir la PA a valores menores a 130/80mmHg, no hay evidencia clara del beneficio de iniciar el tratamiento con niveles de PAS <140 mmHg, ni hay evidencia de la utilidad de cifras de PAS <130 mmHg como meta de la terapia. Por lo mencionado, las recomendaciones de la ESH/ECS 2013 indican que el tratamiento es recomendable en pacientes diabéticos cuando la PAS es >140mmHg, con el objetivo de reducir de manera consistente la PAS a <140mmHg y la PAD a valores de 80-85 mmHg.

Es posible que por los trabajos que han mostrado reducción de la albuminuria y detención de la progresión de la retinopatía diabética, el clínico quiera optar por un tratamiento más estricto de la PA con metas de PAS <130 mmHg pero, quien toma esa opción debe estar consciente que con reducciones extremas de la PA no se mejora la sobrevida de los pacientes y si puede aumentar la mortalidad en los grupos de riesgo de accidentes vasculares, en los ancianos y en pacientes con aterosclerosis significativa. En presencia de proteinuria masiva hay beneficio en obtener cifras de PAS <130 mmHg ya que se enlentece la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, pero antes de planificar terapias intensivas debemos preguntarnos cuál es el riesgo de complicaciones o muerte en cada paciente en particular.

Para la elección de fármacos se debe considerar que aquellos que bloqueen eje RAA tienen beneficios adicionales, que no son recomendables la mezclas de un IECA más un ARA2, debemos recordar que no se debe asociar espironolactona a los bloqueadores del SRAA y que si la monoterapia fracasa en lograr las cifras de PA deseada, debemos asociar primero un diurético y luego un bloqueante de los canales del calcio. ya que los  $\beta$  bloqueadores bajan la sensibilidad a la insulina, su uso en diabéticos se debe reservar para pacientes con enfermedad coronaria y/o insuficiencia cardíaca, en dosis reducida en este último caso.

En los estudios clínicos y experimentales en diabéticos y en el avance del conocimiento algunos trabajos son contradictorios frente a otros, en especial en lo referente a umbral de inicio y metas de la terapia, pero en general tenemos que concordar que: 1. El control de la PA es una herramienta fundamental para reducir los riesgos de complicaciones macro y micro vasculares especialmente a nivel renal en diabéticos; 2. La meta a alcanzar con la PA siempre debe ser al menos menor de 140/90mmHg en todo paciente y pudiendo ser menor 130/80 mmHg cuando es bien tolerada y no hay factores de riesgo de accidente isquémico por hipoperfusión; 3. Si hay "macro albuminuria" el colofón debe ser de <130/85 mmHg. Aunque existen evidencias sobre la utilidad de alcanzar cifras <125/75 mmHg y que se reduce la proteinuria, retinopatía y neuropatía diabética, el impacto de éstas cifras en el retardo de inicio de hemodiálisis o mortalidad a largo plazo no ha sido demostrado y que en grupos selectos de pacientes estas metas pueden en cambio aumentar la letalidad.

# Cirugía bariátrica (CB), un tratamiento más para la diabetes, ¿qué hay de nuevo?

Dra. Alejandra P. Pommier S. – Médico internista. Vicepresidente de ASOBAT

La OMS confirma que los países con mayor sobrepeso y obesidad son América del norte y Europa. La media mundial indica que el 10% de hombres y 14% de mujeres > 18 años son obesos. En Sudamérica más del 60% de la población tiene sobrepeso y son obesos más del 29%, (Argentina, Chile, Uruguay y Venezuela); de acuerdo a últimos datos Bolivia está en alerta naranja, “sobrepeso”.

“ La obesidad es una enfermedad crónica y progresiva, es la acumulación anormal y exceso de grasa, de causa multifactorial: genética y epigenética, con intrincada fisiopatología metabólica y endocrinológica, conducta étnica alimentaria, frente a un ambiente obesogénico; con complicaciones físicas y psicológicas que disminuyen la calidad y esperanza de vida. ”

La obesidad se asocia a comorbilidades como: DM2, HTA, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, hígado graso, reflujo gastroesofágico, colestasis, trastornos psicológicos, apnea del sueño, osteoartritis, infertilidad, cáncer y otros.

Los objetivos del tratamiento son, mejorar: cambios en el peso, IMC y cintura, estado funcional, mortalidad a largo plazo, manteniend-

do de la pérdida de peso, comorbilidades relacionadas, calidad de vida y remisión de la DM. El tratamiento de la obesidad es multidisciplinario: dieta, actividad física, técnicas cognitivas conductuales, farmacoterapia y CB.

La cirugía bariátrica es el conjunto de técnicas y procedimientos quirúrgicos que buscan cambios en la fisiología, para conseguir pérdida de peso. Básicamente consiste en reducir la capacidad del estómago y alterar el recorrido gastrointestinal para evitar la absorción de nutrientes en especial grasas; no están exentos de complicaciones a corto y mediano plazo y también presenta mortalidad, requiere cambios en estilo de vida para garantizar resultados a medio y largo plazo. El objetivo es reducir el IMC < 30 Kg/m<sup>2</sup> o pérdida del 50% o más del exceso de peso. Las técnicas más empleadas son: Banda Gástrica Ajustable Laparoscópica (BGAL) y Gastroplastía vertical en banda que son técnicas restrictivas; Derivación Biliopancreática que es técnica malabsorbtiva y el Bypass gástrico en Y de Roux que es una técnica mixta. La CB solo estaba indicada en pacientes con IMC > 40 Kg/m<sup>2</sup>, pero ese punto de corte ha cambiado con la evolución de la CB. Las Guías NICE de Obesidad (2016), brindan nuevas recomendaciones respecto a la indicación de la CB:

Adultos con IMC ≥ 35 Kg/m<sup>2</sup>, que han sido diagnosticados con DM en los últimos 10 años, referencia para evaluación “acelerada” (significa que no necesita tener medidas no quirúrgicas probadas, para ser referido a cirugía)..

Adultos con IMC > 50 Kg/m<sup>2</sup>, referencia a evaluación de CB.

Los pacientes que han tenido CB, tienen un paquete de atención de seguimiento post cirugía, durante un mínimo de 2 años.

La CB está contraindicada en: enfermedad crónica terminal, falla multiorgánica, enfermedad CV inestable, enfermedad psiquiátrica inesta-

ble, consumo habitual de sustancias psicoactivas y enfermedad grave que limite la esperanza de vida. Otras situaciones en que la CB no debe ser recomendada: falta de comprensión por parte del paciente del riesgo/beneficio de la CB; edad > 75 años o < 15 años; ausencia de un equipo quirúrgico y multidisciplinario calificado; obesidad y/o DM secundarias a una patología específica: síndrome de Cushing, daño hipotalámico. En relación a la mortalidad, un meta-análisis (2014), de más de 29.000 pacientes post- CB, concluyo que tienen menos riesgo de presentar infarto de miocardio, ictus, enfermedad CV y mortalidad en comparación a los pacientes que no se operaron. Hay una fuerte asociación de la mortalidad en relación a la experiencia del cirujano y volumen anual de cirugías por año.

La evidencia en base a estudios aleatorios (Annals of Surgery, 2016) a largo plazo indica que la CB es eficaz en la mejoría, remisión de la DM y disminución de complicaciones microvasculares y macrovasculares después de 10 años de seguimiento.

En relación a DM1, hay pocos estudios, hasta el 2015 (107 pacientes registrados); La CB favorece la pérdida de peso en obesos con DM1, mejor control glucémico y disminución de requerimiento de insulina.

En Diabetes Care (junio, 2016) se publica el algoritmo que contempla la CB como opción de tratamiento de la DM2. Obesidad I con mal control glucémico a pesar de tratamiento médico óptimo y Obesidad II con adecuado control se deben considerar para CB. Obesidad II con mal control a pesar de manejo médico intensivo recomendar la CB y en obesos grado III valoración acelerada de CB.

El post- CB, para mantener el descenso debe continuar toda su vida con restricción calórica y actividad física constante, sino hay re-ganancia de peso.



**ILTUX<sup>®</sup>HCT**  
Olmesartán/HCT

## MAYOR ACCIÓN SELECTIVA

En aquellos pacientes cuya HTA no es adecuadamente controlada con la monoterapia

- Potencia el efecto antihipertensivo por su mecanismo de acción complementario.
- Excelente tolerabilidad sin efectos metabólicos.
- Mayor cumplimiento del tratamiento por su combinación fija en un solo comprimido.



# Estatinas, Ezetimiba y Diabetes (DM): Cuánto y por cuánto tiempo?

Dr. Samuel Córdova-Roca

Médico cardiólogo. Director Ateroma. Ex presidente SOLAT

Iniciamos con la detección de pacientes de alto riesgo desde el individuo asintomático al francamente sintomático. Importante distinguir al presintomático y con aterosclerosis (ATE) subclínica que son los pacientes de alto riesgo y aquellos con síndrome metabólico y diabetes.

Al 2015 hay 415 millones de diabéticos y aumentaran en más del 55% para el 2040 (FID 2015). La DM es reconocida como un factor de riesgo cardiovascular (CV) independiente. En parte, esto es porque está frecuentemente asociada con múltiples factores de riesgo.

Describimos los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de ATE subclínica y progresión hacia eventos clínicos ateroscleróticos en pacientes con DM. Las condiciones que promueven ATE subclínica incluyen infección, inflamación, hiperglicemia, insulinoresistencia, dislipidemia y trombosis.

El impacto clínico de la DM es por las complicaciones micro y macrovasculares (ceguera, ERCT, amputaciones, ACV e infarto de miocardio). Estas complicaciones son una causa mayor de hospitalización en muchos países. Los pacientes con DM son hospitalizados por estos problemas el doble que los no diabéticos. Las complicaciones CV acontecen en más del 75% de las internaciones.

**La DM es siempre un equivalente de evento CV?**, por el ATP III la DM se identificó como un equivalente de riesgo coronario por el alto riesgo que confiere para nuevos eventos en 10 años. Sin embargo un meta-análisis (*Diabetic Medicine* 2008), NO soportó la hipótesis de que la diabetes es un "equivalente de enfermedad cardíaca coronaria". Los diabéticos sin previo IM tienen un 43% de menor riesgo de desarrollar eventos ECC total comparado con aquellos sin DM pero con previo IM, sugiriendo que la DM no es un equivalente de riesgo coronario.

Un estudio grande realizado en Dinamarca (*Circulation* 2008) concluye que los pacientes con terapia hipoglucémica de > 30 años tenían un riesgo CV comparable a los no diabéticos con previo IM, independiente del sexo y tipo de diabetes. Sin embargo la DM es un equivalente de enfermedad CV, **si otros factores de riesgo están presentes**. La Sociedad Europea de Cardiología evalúa el riesgo CV en personas con disglucemia en dos grupos, Riesgo muy alto: DM más > 1 factor de riesgo CV o daño en órgano blanco y **Riesgo alto**: todos los otros pacientes con DM

Desde el descubrimiento de la primera estatina, la compactina, por Akiro Endo hace más de 40 años, esta clase de drogas ha avanzado hasta llegar a ser el pilar de la terapia hipocolesterolemizante. Disminuyendo el C-LDL con estatinas bajamos el riesgo CV en las personas con DM. Las recientes guías ACC-AHA (2013) identifican 4 grupos que se benefician claramente con el tratamiento adecuado con estatinas. En el **grupo 3: son los diabéticos** entre 40-75 años de edad y C-LDL entre 70-189 mg/dL que deben recibir **estatinas de moderada a alta intensidad**. Una disminución relativamente pequeña de C-LDL puede llevar a una gran reducción de eventos CV. Las estatinas actúan sobre los marcadores mayores de la inestabilidad de placa

**Son todas las estatinas básicamente lo mismo?** Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o estatinas, son inhibidores competitivos de la

HMG-CoA reductasa en el hígado. Ellos inhiben la formación de mevalonato, así reducen la cantidad de colesterol producida en el cuerpo. La disminución resultante en el colesterol producido endógenamente lleva a un incremento en el número de receptores LDL hepáticos y en consecuencia a una depuración incrementada del LDL de la sangre. Así, el efecto neto de la terapia estatínica es bajar el nivel del C-LDL. Las estatinas disponibles son: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pitavastatina. Las tres primeras son derivadas de productos naturales y tienen una cadena lateral con estructura similar a la HMG-CoA. Las otras son compuestos sintéticos.

El CURVES es un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, grupo paralelo, de ocho semanas, comparativo en dosis, seguridad y eficacia de atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina y fluvastatina en pacientes con C-LDL elevado. La atorvastatina produjo mayores reducciones en el C-LDL y CT a dosis de 10, 20 y 40 mg que las otras estatinas. Todas las estatinas evaluadas tuvieron tolerabilidad similar. El STELLAR comparó la eficacia de la rosuvastatina versus atorvastatina, simvastatina, y pravastatina por dosis en un estudio grupo paralelo, abierto, randomizado, multicéntrico. La más grande reducción de C-LDL (55%), fue alcanzada con rosuvastatina 40-mg, no era significativamente diferente (P=0.006) de la siguiente más alta reducción (51%) vista en el grupo atorvastatina 80-mg.

**Mecanismo de agentes actuando en intestino: la Ezetimiba?** La combinación Estatina – Ezetimiba demostró ser más efectiva disminuyendo el C-LDL, en relación a la monoterapia de estatinas a dosis altas. El estudio IMPROVE-IT mostró que bajando el C-LDL con una **No-estatina**, la ezetimiba, redujo eventos CV, es decir, **"Menor es Aún Mejor"** (alcanzó media C-LDL 53 vs. 70 mg/dL a 1 año). La terapia hipolipémica con simvastatina/ezetimiba (S/E) mejoró la eficacia clínica con reducciones en total de eventos finales primarios comparado con simvastatina sola, con reducciones de IM, ictus y revascularización urgente. Tomando en cuenta los eventos totales más del doble del número de eventos son prevenidos con la combinación S/E y se recomienda continuar con esta combinación después de un evento CV recurrente

En el PRECISE-IVUS la combinación de estatina más ezetimiba mostró una mayor regresión de la placa coronaria... La regresión de la placa era mayor en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) que en aquellos con angina estable, recomendando... "que pacientes de riesgo alto (SCA, DM, hipercolesterolemia familiar o ECAT) deberían recibir terapia hipolipémica agresiva con atorvastatina/ezetimiba para hacer que sus placas coronarias regresionen más... llevando a la reducción de riesgo de eventos CV"

No olvidar la importancia de considerar metas de tratamiento de No HDL C y C-LDL. En pacientes de riesgo alto (<130 y <100mg/dl) y en los de riesgo muy alto, <100 y <70 mg/dL respectivamente.

# Tratamiento de la hipetrigliceridemia en pacientes con diabetes

**Dra. Tatiana Mendoza**

Médico internista-diabetóloga. Miembro titular de ASOBAT

La Enfermedad Cardiovascular (CV) constituye la principal causa de morbimortalidad de los pacientes diabéticos y uno de los principales factores de riesgo (FR) son las dislipidemias. Estos pacientes presentan un patrón lipídico caracterizado por incremento de los triglicéridos (TGC) y sus remanentes; moderada elevación del C-LDL con partículas densas y pequeñas; C- HDL bajo, disfuncional y rico en triglicéridos. Fenotipo conocido como dislipidemia aterogénica.

De acuerdo a las guías de las principales sociedades científicas la terapia con estatinas se constituye en la piedra angular del tratamiento de la dislipidemia e hipertrigliceridemia en diabetes. Sin embargo las principales intervenciones en lípidos como 4S, CARE, WOSCOP, LIPID, AFCAPS, HPS, PROSPER, IDEAL, JUPITER entre otros, han demostrado que a pesar de una terapia agresiva con estatinas, que permite además alcanzar las metas de C-LDL, la mortalidad CV sólo se redujo en un 30 a 40%. Esto significa que los pacientes siguen siendo vulnerables a un alto riesgo CV residual. Es precisamente la hipertrigliceridemia responsable en parte de este riesgo alto.

Por muchos años los TGC fueron sub estimados en la patogénesis de la arteriosclerosis. Estudios genéticos con muestra, potencia estadística y control de validez altamente significativos (*J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427-36), apoyan firmemente que la hipertrigliceridemia y las altas concentraciones de lipoproteínas ricas en TGC representan factores causales de enfermedad CV.

Respecto al tratamiento de la hipertrigliceridemia en general existe consenso entre las diferentes guías, con muy pequeñas diferencias.

1. Intensificación de las modificaciones del estilo de vida, centradas en el paciente. Terapia médica nutricional estricta. Abstinencia de alcohol  
Pérdida de peso del 5-10% del peso total, en casos de sobrepeso y obesidad.  
Actividad física de 150 min semanales de ejercicio aeróbico asociado a resistencia leve.
2. Optimizar el control glucémico
3. Evaluar otras causas secundarias de hipertrigliceridemia.
4. Terapia farmacológica:

**TGC de 150 a 499 mg/dL:**

Primera línea estatinas de mediana o alta intensidad. En caso de no alcanzar las metas terapéuticas deseadas, se recomienda combinar la dosis máxima tolerada de estatinas más un segundo agente modificador de lípidos de preferencia un fibrato (fenofibrato) en función a ser la única terapia de combinación con respaldo basado en evidencias (ACCORD, subgrupo con dislipidemia). Las combinaciones de estatinas con omega 3 o ácido nicotínico, si bien han demostrado bajar las concentraciones de TGC no tiene efecto en la reducción del riesgo CV en relación a la terapia de estatinas solas.

**TGC > de 500 mg/ dL**, considerar terapia farmacológica dirigida a disminuir el riesgo de pancreatitis con fibratos, ácidos grasos omega 3.

**TGC > de 1000 mg/dL**, debe instaurarse inmediatamente tratamiento con dosis altas de fibratos, ácidos grasos omega 3, niacina o combinación.



**COLMIBE® 10 x 30 Comprimidos**

**COLMIBE® 20 x 30 Comprimidos**

Sinergia con Historia



**SINERGIA TERAPÉUTICA**  
MAYOR EFICACIA CON MENOS EFECTOS ADVERSOS

Más de **36 millones** de comprimidos desde el 2007

Más de **30.000** pacientes al año

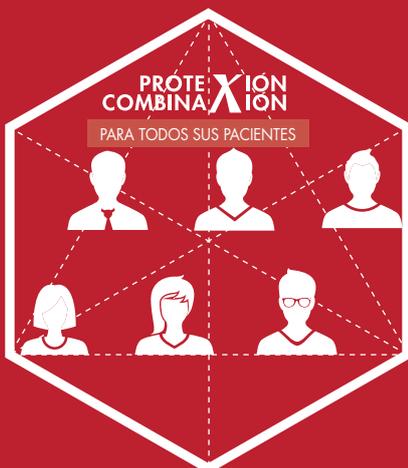
Más de **1,3 millones** de tratamientos mensuales

La familia de elección en  
**HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

**ILTUX<sup>®</sup>**  
Olmesartán

**ILTUX<sup>®</sup>HCT**  
Olmesartán/HCT

**ILTUXAM<sup>®</sup>**  
Olmesartán y amlodipino



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

20/07/16	Endorfinas, ejercicio y meditación una experiencia personal o como aprender a vivir la vida	Dr. Félix Loza
17/08/16	Esteatohepatitis no alcohólica	Dra. Blanca Olaechea
20/09/16	Amilina: revisión y actualización	Dr. Ignacio López Bilbao L.

## Eventos para Recordar 2016

1 y 2 de septiembre	<b>VII Curso Latinoamericano de Diabetes Mellitus. X Curso Internacional de Manejo del Paciente con Diabetes Mellitus.</b> La Paz, Bolivia
12 a 16 de septiembre	<b>52nd EASD Annual Meeting.</b> Munich, Alemania
25 a 27 de septiembre	<b>Jornadas de Medicina Interna SMIBA 2016. II Jornadas Rioplatenses de Medicina Interna.</b> Buenos Aires, Argentina
5 a 8 de octubre	<b>MEDINT. XII Congreso Internacional de Medicina Interna.</b> Hotel Los Tajibos. Santa Cruz, Bolivia
7 y 8 de octubre	<b>Curso de Endocrinología Ginecológica.</b> SBEN filial La Paz. La Paz, Bolivia
13 a 16 de octubre	<b>XXIV Congreso Colombiano de Medicina Interna.</b> Barranquilla, Colombia
27 a 30 de octubre	<b>11th IDF-WPR Congress and 8th AASD Scientific Meeting.</b> Taipei, Taiwan
1 a 4 de noviembre	<b>XXIV Congreso Nacional de Medicina.</b> Sociedad Argentina de Medicina. Universidad Católica. Puerto Madero. Buenos Aires.
4 a 8 de noviembre	<b>XVI Congreso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. VIII Congreso Colombiano de Diabetes.</b> Hotel Crown Plaza Tequendama. Bogotá, Colombia
9 a 11 de noviembre	<b>XX Congreso Argentino de Diabetes.</b> Hotel Hilton, Buenos Aires, Argentina.
12 a 16 de noviembre	<b>AHA 2016. Scientific Sessions 2016, 2016 Exhibits.</b> Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, LA. U.S.A.
28 y 29 de noviembre	<b>10th International Conference on Molecular &amp; Cellular Cardiology.</b> Sao Paulo, Brazil
8 a 10 de diciembre	<b>16th World Cardiology Congress</b> Dubai, UAE

## 2017

16 a 18 de marzo	<b>4to Congreso Latinoamericano sobre Controversias y Consensos en Diabetes, Obesidad e Hipertensión.</b> Buenos Aires, Argentina
3 a 7 de agosto	<b>X Congreso Latinoamericano de Medicina Interna. XXVI Congreso ACMI-ACP.</b> Cartagena, Colombia.



# Línea Cardiología

**CLAUTER®**  
cilostazol 50 / 100 mg

**COLMIBE®**  
atorvastatina + ezetimibe

**ILTUX®**  
Olmesartán

**ILTUX®HCT**  
Olmesartán/HCT

**ILTUXAM®**  
Olmesartán y amlodipino

**Lipifen®**  
ATORVASTATINA 16-20 mg

**NABILA®**  
nebivolol 2,5/5/10 mg

**Nimus®**  
**Retard** BEZAFIBRATO

**NOLOTEN®**  
almodipina 5 - 10 mg

**PRELERTAN®**  
losartán

**PRELERTAN-D®**  
losartán + hidroclorotiazida

**RAVALGEN®**  
CLOPIDOGREL 75mg



**TECNOFARMA**  
BOLIVIA

## CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. M. Loreto Aguirre	Chile
Dr. Hugo Arbañil	Perú
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 (2015 - 2017)

### PRESIDENTE

Dra. Karina Chavarría López

### VICEPRESIDENTE

Dra. Patricia Pommier

### SECRETARIA GENERAL

Dra. Lourdes Escalera

### 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

**PASPRESIDENTE:** Dra. Wilma Salinas Valenzuela

### 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](http://solat.org)

Responsable Dr. Hugo Celauro (Paraguay)

[www.solatcolombia.org](http://www.solatcolombia.org)

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

<b>Presidente:</b>	Dra. María Isabel Rojas Gabulli
<b>Vice-Presidente:</b>	Dr. Alfredo Benavides Zúñiga
<b>Secretaria General:</b>	Dra. Martha Paola Arellano Salazar
<b>Secretaria de Acción Científica:</b>	Dra. Rosa María Pando Alvarez
<b>Secretaria de Finanzas:</b>	Dra. María Ganiku Furugen
<b>Secretaria de Filiales:</b>	Dra. Yarím Ayala Vilchez
<b>Vocal de Ética y Calificación</b>	Dra. Lida Tello Cebreros
<b>Vocal de Publicaciones:</b>	Dr. José Pacheco Romero
<b>Paspresidente:</b>	Dr. Walter Arturo Maceda Núñez

## DIRECTIVA Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis – SPA 2014 - 2016

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

## Junta Directiva SOLAT Capítulo Colombiano 2015-2017

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

**COLMIBE**<sup>®</sup>  
atorvastatina + ezetimibe

**MAYOR EFICACIA**

Porcentaje de pacientes que alcanzaron los niveles de LDL-C < 100 mg/dl

**PACIENTES QUE ALCANZARON NIVELES DE LDL-C < 100 MG/DL**



 **TECNOFARMA**