



Sociedad  
Latinoamericana  
de Aterosclerosis  
SOLAT



Sociedad  
Iberoamericana  
de Aterosclerosis  
SILAT



**ASOBAT**  
Asociación Boliviana  
de Aterosclerosis

Afiliada a la SOLAT y a la SILAT

Volumen 14 N° 3

# ATEROMA

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

Septiembre 2017 samcordovaroca@yahoo.com.ar / secordovaroca@gmail.com



## AUTORIDADES DE LA SOLAT 2017-2019

Presidente Dr. Miguel Angel Falasco	Argentina
Vicepresidente Dr. Alejandro Yenes	Chile
Secretario Dr. José Emilio Fernandez-Britto	Cuba
Tesorero Dr. Fabián Ruschel	Paraguay
Coordinador Región Sur Dr. Álvaro Huarte	Uruguay
Coordinador Región Centro Dr. Alejandro Díaz	Colombia
Coordinador Región Norte Dr. Manlio Blanco	México
Fiscal Dr. Francisco Fonseca	Brasil
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
Dr. Francisco Fonseca	Brasil

# EDITORIAL



## ESTIMADOS AMIGOS DE AMÉRICA LATINA

El día 18 de agosto de 2017 en el salón auditorio del Grande Hotel SENAC en Campos de Jordao, Brasil se llevo a cabo la Asamblea de Delegados de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT), en el marco del XIV Congreso Internacional de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT), I Congreso Brasileño de Enfermedades Cardiovasculares y Diabetes y XVI Congreso Brasileiro de Aterosclerosis. En la misma participaron delegados de los países de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, México, Paraguay, Perú y Uruguay y se llevó a cabo el cambio de autoridades eligiéndose en forma unánime como Vicepresidente al Dr Alejandro Yenes de Chile y como presidente quien escribe esta editorial (Dr. Miguel Angel Falasco de Argentina)

La Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis, que en su género es una de las más importantes de Latinoamérica se ha nutrido de médicos que han sido verdaderos maestros de la Medicina. Haciendo un poco de historia, la SOLAT se originó a partir del "Primer Encuentro Latinoamericano de Lípidos y Aterosclerosis", que se llevo a cabo el día 23 de agosto de 1986 en la ciudad de Córdoba, Argentina, cuyo primer presidente fue justamente un argentino el Dr. Virgilio Foglia. Desde entonces sus objetivos fueron claramente definidos y tienden a proponer el adelanto y divulgación de los conocimientos científicos y técnicos en el campo de la aterosclerosis. El desarrollo de una Sociedad regional, compuesta de médicos de diferentes países de la región, tiene un rol decisivo en la educación y entrenamiento de sus miembros y a través de ellos, se debe lograr establecer estándares de tratamiento que van a beneficiar a los pacientes de la región.

Tengo la plena convicción que durante los próximos dos años vamos a tratar de expandir las relaciones entre todos los países de Latinoamérica y el resto de los continentes, generar una fuerte integración latinoamericana, desarrollar criterios regionales, estándares para la prevención, educar, fomentar el crecimiento y desarrollo de la investigación clínica. Para ello junto con los demás miembros de la Comisión Directiva tenemos la gran responsabilidad de preservar lo logrado a través de muchos años por las gestiones anteriores y adquirir el gran compromiso de mejorar lo logrado. Esto significa exigirnos más, innovar, buscar cambios, buscar nuevas formas de alcanzar las metas que nos debemos fijar.

Tenemos un plan a cumplir, cuya función es constituir un marco de referencia para la actualización de los conocimientos y el intercambio en el ámbito de la aterosclerosis. Entre nuestras actividades a desarrollar estará la de generar las instancias para ampliar el número de lectores de nuestra Revista ATEROMA, máximo órgano de comunicación, actualización científica y difusión de nuestra Sociedad, tarea que en manos de su Director el Prof. Dr. Samuel Córdova Roca se viene desarrollando muy satisfactoriamente y con una alta excelencia académica, creación de grupos permanentes de trabajo y reflexión que produzcan informes sobre temas estratégicos con impacto en las mejoras de la salud de la población, continuar con lo que se vino trabajando en la gestión pasada del Profesor Francisco Fonseca con la realización del primer Consenso de Aterosclerosis de la SOLAT y a partir de ahí este sea la piedra inicial de muchos más, generar cursos on line y una mayor interacción con las Sociedades científicas de la especialidad de Latinoamérica y del resto del mundo, para fortalecer y elevar el nivel científico.

Empezar a trabajar en la elaboración del próximo XV Congreso SOLAT sumándolo al V Congreso Internacional de Medicina Interna a realizarse en Buenos Aires en noviembre del año 2019, año en que se festeja el centenario de la creación de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires, donde aspiramos a una convocatoria de más de 6,000 participantes. Para fomentar las publicaciones y ser más enriquecedor la producción científica, a parte de las presentaciones orales presenciales, es nuestra intención establecer la posibilidad de presentar los trabajos científicos a través de las comunicaciones on line, de esa manera aquel que quiera participar pero no dispone de los recursos económicos para el viaje y para la estadía tenga la posibilidad de realizarlo.

Desde nuestra Sociedad Latinoamericana debemos seguir promoviendo la ciencia como actividad social y divulgarla, favorecer la formación de nuestros asociados e impulsar los avances científicos de nuestra área del conocimiento, a través de la investigación y el intercambio de experiencias. Tenemos que aumentar nuestra presencia en toda Latinoamérica, siendo nuestra mayor inversión de futuro mantener la seriedad y el rigor científico de nuestros actos, emitir declaraciones y documentos, como aportaciones al médico joven y al bien público.

Quiero concluir con una frase de Antoine de Saint Exupéry, aviador y escritor francés, que desapareció en una misión aérea en 1944: "El sentido de las cosas no está en las cosas mismas, sino en nuestra actitud hacia ellas"

Prof. Dr. Miguel Angel Falasco

Jefe de Docencia e Investigación, Hospital Interzonal de Agudos Pedro Fiorito, Buenos Aires, Argentina. Docente Adscripto Facultad de Medicina, Universidad de Bs. As. Profesor Medicina Interna Facultad de Ciencias Médicas Universidad Favaloro. Miembro del Cuerpo Docente de SMIBA. Fellow Honorario American College of Phisician ( 2011). Paspresidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA). Presidente de la SOLAT.

# INDICE

- 3** A mis colegas amigos de Latinoamérica
- 4** Resúmenes
- 4** Algunos pacientes responden inmediatamente a medicamentos antihipertensivos que reducen los lípidos
- 4** Única, doble o cuádruple: la terapia de PA de un cuarto de dosis trae menos eventos adversos
- 5** Manejo de la hipertensión: nuevas pautas de nutrición basadas en evidencia
- 5** La diabetes aumenta el riesgo de muerte cardiaca. Pero, ¿tiene que hacerlo?
- 6** AHA: Dieta grasa y enfermedad cardiovascular
- 6** Dislipidemia aterogénica en Latinoamérica
- 7** Control de riesgo de ECV óptimo en pacientes con DM2 y ECV?
- 7** Dosis alta de atorvastatina protege los riñones de nefropatía inducida por el contraste
- 8** Presion arterial sistólica y mortalidad en mayores de 80 años
- 8** Cambios en calidad de dieta y muerte por toda causa
- 9** IMC, circunferencia de cintura predicen declinación de la función renal
- 11** Resumen de presentación enviada al Fellow/Maestría sobre Aterosclerosis organizado por la SOLAT Chile. 30 de junio a 4 de julio 2017, Santiago, Chile
- 11** Guía 2011 ACC/AHA Hipertensión Arterial en Senescentes
- 12** Hipertensión en el Anciano Estudios de Tratamiento  
American Heart Association:  
**12** Recomendaciones para Prevención y Manejo de Enfermedad Cardiaca Isquémica - Blancos de PA:
- 13** Efectos adversos de la terapia antihipertensiva en el anciano
- 13** Resúmenes de trabajos presentados el VIII Curso Latinoamericano de Diabetes Mellitus. XI Curso Internacional de Actualización en DM y Co-Morbilidades, 7 y 8 de septiembre de 2017. La Paz, Bolivia
- 13** Simposio: Diagnóstico y tratamiento no medicamentoso
- 14** El ejercicio físico como parte del tratamiento de la diabetes
- 14** Predicción y prevención de la diabetes tipo 2
- 15** Alimentación adecuada en diabetes mellitus tipo 2
- 15** Educación y diabetes: Automanejo, educación y soporte
- 16** Simposio: Tratamiento farmacológico de la diabetes
- 16** ¿Metformina desde el diagnóstico?
- 17**Cuál es la segunda opción despues de metformina y cuando intensificar el tratamiento?
- 17** Futuro de las Tiazolinedodionas
- 18** Nuevos antidiabéticos orales: Pros y contras
- 19** Simposio de mediodía: Diabetes gestacional
- 19** Manejo de la paciente con diabetes gestacional
- 19** Diabetes mellitus gestacional - Importancia de un programa de detección
- 20** Simposio: Insulinoterapia
- 20** Insulinización temprana: Cuando y como indicarla
- 20** Nuevos tipos de Insulina: ¿Como seleccionar al paciente y como utilizarlas?
- 21** Insulinorresistencia en los estados hiperandrogénicos de la mujer
- 21** Hiperglucemia en el paciente internado
- 22** Simposio: Complicaciones crónicas de la diabetes
- 22** Retinopatía diabética (RD)
- 22** Nefropatía diabética e hipertensión, ¿Cuál es el mejor fármaco a elegir?
- 23** La neuropatía diabética periférica: Qué hacer?
- 24** Neuropatía diabética autonómica: Presentación y manejo
- 25** Simposio: Diabetes y riesgo cardiovascular
- 25** Hipertensión y diabetes
- 26** Hiperglucemia posprandial y riesgo cardiovascular
- 26** Triglicéridos y riesgo cardiovascular
- 28** Hipoglucemia y riesgo cardiovascular
- 28** Hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular
- 29** Simposio: Diabetes y obesidad
- 29** Cuando usar inhibidores del apetito a un paciente con diabetes
- 30** Cirugía bariátrica como tratamiento de la diabetes mellitus (DM)
- 31** Obesos metabólicamente sanos: Siguen estando sanos?
- 32** Rompiendo paradigmas en obesidad
- 32** Simposio de mediodía: Manejo del paciente gerente
- 32** Es diferente el manejo del paciente diabético gerente
- 33** Dislipidemias, manejo en el adulto mayor ¿tratar o no tratar?
- 34** Hipertensión en el Adulto Mayor: Cual la meta y el mejor antihipertensivo?
- 34** Simposio: Dislipidemia y diabetes
- 34** Fisiopatología de la dislipidemia diabética
- 34** Aterosclerosis y aterotrombosis: Rol del colesterol y los triglicéridos
- 35** Estatinas y diabetes
- 35** Manejo de la dislipidemia en la nefropatía diabética
- 36** Terapia combinada de la dislipidemia
- 37** Simposio: Diabetes en el niño y adolescente
- 37** Diabetes tipo 1: Epidemiología y manejo
- 37** Diabetes tipo 2 en el niño y adolescente: Diagnóstico, diferenciación de la diabetes tipo 1, pronóstico y manejo
- 39** Manejo de la dislipidemia en el adolescente con diabetes
- 40** Highlights do European Society of Cardiology - ESC 2017.
- 40** CANTOS - Terapia anti-inflamatória reduz o risco de eventos CV recorrentes.
- 40** COMPASS - Rivaroxabana associada ou não ao AAS na doença cardiovascular estável.
- 41** COMPASS-PAD - Rivaroxabana na doença arterial carotídea ou periférica.
- 41** ORION-1 - Efeitos do inclisiran em pacientes de alto risco cardiovascular com níveis elevados de colesterol: eficácia após 1 ano de tratamento.
- 41** REVEAL - Redução modesta nos eventos cardiovasculares com o inibidor de CETP anacetrapib.
- 42** NUESTRA ACTIVIDAD
- 42** EVENTOS PARA RECORDAR

**Algunos pacientes responden inmediatamente a medicamentos antihipertensivos que reducen los lípidos**

Dhruva SS, Huang C, Spatz ES, Coppi AC, Warner F, Li SX, y col. **Heterogeneity in Early Responses in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial).** *Hypertension*. 2017 May 30 [Epub ahead of print]. doi:10.1161/HYPERTENSION.AHA.117.09221. PMID: 28559399

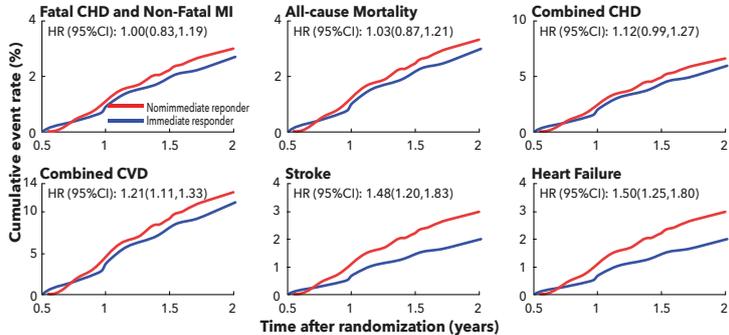


Figura. Seis a 24 meses de incidencia acumulativa de resultados para presión arterial sistólica (PAS). CHD indica enfermedad cardíaca coronaria; CVD, enfermedad cardiovascular; y MI, infarto de miocardio.

Los ensayos aleatorios de hipertensión rara vez han examinado la heterogeneidad en respuesta a los tratamientos a lo largo del tiempo y las implicaciones para los resultados cardiovasculares. Entender esta heterogeneidad, sin embargo, es un paso necesario hacia la personalización de la terapia antihipertensiva

**Para llevar**

Se identificaron 2 patrones de respondedores entre los pacientes del estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial): los que respondieron inmediatamente a los medicamentos (85,5%) y los que tuvieron una respuesta tardía (14,5%).

Aquellos que toman más tiempo tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad CV combinada e insuficiencia cardíaca.

**Por qué esto importa**

La identificación de los respondedores tempranos frente a los no respondedores podría ser una forma de individualizar la terapia para estos pacientes.

El ensayo ALLHAT examinó los resultados de la enfermedad CV, como se relacionaban con la terapia a base diurética y otros 3 tratamientos antihipertensivos, junto con los efectos de la reducción del colesterol en un subgrupo de pacientes

**Resultados principales**

- La PA sistólica disminuyó gradualmente para los respondedores inmediatos, pero aumentó inicialmente hasta un mes seguido de una disminución gradual para los respondedores no inmediatos.

- En comparación con los que se asignaron al azar a la clortalidona, los participantes se asignaron al azar a amlodipino (odds ratio (OR): 1.20; IC 95%: 1.10-1.31), lisinopril (OR: 1.88; IC 95%: 1.73-2.03) y doxazosina (OR: 1.65; IC 95%: 1.52-1.78) tenían mayores OR ajustados asociados con ser un respondedor no inmediato (frente a respondedor inmediato).

- Entre 6 meses y 2 años, los respondedores retrasados tenían mayor riesgo de ictus (HR ajustado [aHR], 1.48; IC 95%: 1.20-1.83), enfermedad CV combinada (aHR 1.21; IC 95%: 1.11-1.33) e insuficiencia cardíaca (aHR, 1.50; IC 95%: 1.25-1.80) frente a los que respondieron de inmediato.

**Diseño del estudio**

Análisis secundario de 39,763 participantes (edad, ≥55 años) de ALLHAT.

Trayectoria de respuesta de la PA sistólica evaluada durante los primeros 6 meses y entre 6 meses y 2 años después de la aleatorización.

Financiamiento: Ninguno divulgado.

**Limitaciones**

Análisis post hoc.

La PA diastólica no se evaluó.

En conclusión, estos hallazgos demuestran heterogeneidad en respuesta a las terapias antihipertensivas y muestran que la clortalidona se asocia con una respuesta inicial más favorable que los otros medicamentos.

**Única, doble o cuádruple: la terapia de PA de un cuarto de dosis trae menos eventos adversos**

Bennett A, Chow CK, Chou M, Dehbi H-M, Webster R, Salam A, y col. **Efficacy and Safety of Quarter-Dose Blood Pressure-Lowering Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** *Hypertension*. 2017 June 5 [Epub ahead of print]. doi: 10.1161/HYPERTENSION.AHA.117.09202

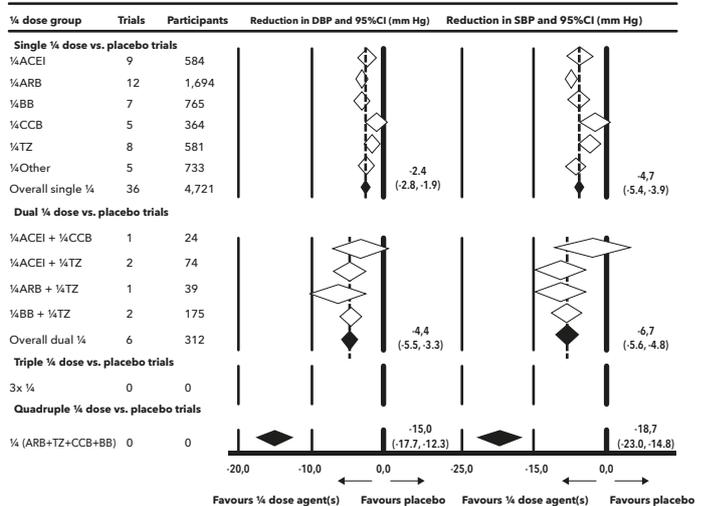


Figura. Datos presentados como diferencia en las medias (límite de confianza inferior, límite de confianza superior). Se observó heterogeneidad (valor de Q, valor de P y estadística de I<sup>2</sup>) para el trimestre único versus placebo, DBP: 32, 0.75, 0. PAS: 39, 0.37, 3.0 y observado para el cuarto único versus placebo, PAD: 32, 0.75, 0. PAS: 39, 0.37, 3.0 y observado para cuarto dual vs placebo, PAD: 8, 0.16 y 37 PAS: 3.7, 0.36 y 18.2. El ensayo y el número de participantes representan la dosis de única dosis cuarto versus placebo análisis de la PAD placebo. Ensayos de dosis de un cuarto de dosis vs placebo = 34, participantes = 4573. Diferencia media (mm Hg) = 1/4 dosis (s) -placebo. ACEI indicates angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; BB, β-blocker; CCB, calcium channel blocker; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure; and TZ, thiazide diuretic

Existe una necesidad crítica de estrategias de reducción de la presión arterial que tengan mayor eficacia y efectos secundarios mínimos. Las combinaciones de dosis bajas son prometedoras en este sentido, pero hay pocos datos sobre el tratamiento de dosis muy baja.

**Para llevar**

La terapia de dosis cuarta en formato simple, doble o cuádruple puede ofrecer los efectos antihipertensivos que los pacientes necesitan sin tantos efectos secundarios, haciéndolos más tolerables.

El metanálisis encuentra efectos ligeramente reducidos frente a la monoterapia de dosis estándar con formulaciones de cuarta dosis únicas y dobles.

**Por qué esto importa**

Estas combinaciones de dosis bajas de antihipertensivos son prometedoras, dado que los efectos secundarios pueden influir en la adherencia del paciente y varios antihipertensivos a la vez, pero a dosis más bajas podrían ser más eficaces y mejor toleradas.

El tratamiento cuádruple de dosis de un cuarto se ha demostrado especialmente eficaz en un estudio reciente que se incluyó en este metanálisis.

**Resultados principales**

- En comparación con el placebo, la terapia de un cuarto de dosis única, doble y cuádruple redujo la PA (IC 95%) en -4.7 (-5.4 a -3.9) / -2.4 (-2.8 a -1.9), -6.7 (-8.6 a -4.8) / -4.4 (-5.5 a -3.3) y -22.4 (-28.3 a -16.5) / -13.1 (-17.3 a -8.8) mmHg, respectivamente.

- Eventos adversos similares (riesgo relativo, IC 95%) observados para una terapia de dosis única (1.0; 0.91-1.2) y doble (0.93; 0.29-2.9) frente a placebo.

- En comparación con la monoterapia con dosis estándar, la diferencia de PA obtenida con el tratamiento cuarta dosis en dosis única y doble fue de 3.7 (3.0-4.5) / 2.6 (2.2-3.1) y 1.3 (-0.4 a 3.0) / -0.3 (-1.2 a 0.7) mmHg, respectivamente.

**Diseño del estudio**

Este metanálisis evaluó 42 estudios (n = 20,284).

Financiamiento: Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica.

**Limitaciones**

Datos de pacientes individuales no utilizados.

## Manejo de la hipertensión: nuevas pautas de nutrición basadas en evidencia

Lennon SL, DellaValle DM, Rodder SG, Prest M, Sinley RC, Hoy MK, et al. 2015 Evidence Analysis Library Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for the Management of Hypertension in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2017 Jun 1 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jand.2017.04.008. PMID: 28578899

La hipertensión (HTN) o la PA alta está entre las formas más frecuentes de enfermedad cardiovascular y ocurre en aproximadamente uno de cada tres adultos en los Estados Unidos. El propósito de esta guía de la Biblioteca de Análisis de Evidencia es proporcionar un resumen basado en la evidencia de la terapia de nutrición para el manejo de HTN en adultos mayores de 18 años. La implementación de esta guía tiene como objetivo promover las decisiones basadas en la evidencia de la práctica por nutricionistas nutricionistas registrados, y otros profesionales de la salud que colaboran para disminuir o manejar HTN en adultos mientras mejora la calidad de vida del paciente y teniendo en cuenta las preferencias individuales.

### Para llevar

Esta guía de práctica ofrece recomendaciones que abarcan 9 áreas críticas, incluyendo la dieta Dietary Approaches in Stopping Hypertension (DASH), el consumo de alcohol, la actividad física y la suplementación.

### Por qué esto importa

La meta de la guía es ofrecer a los clínicos un resumen basado en la evidencia del manejo de la terapia de nutrición para adultos con hipertensión.

### Recomendaciones

- Terapia nutricional médica: Incluye encuentros con dietistas registrados por lo menos mensualmente en el primer año.
- Vitamina D, potasio (hasta 3,700 mg / d en algunos casos), calcio ( $\geq 800$  mg / d), magnesio (hasta 350 mg / d): Fomente un consumo suficiente para satisfacer las necesidades diarias recomendadas.
- Reducir la ingesta de sodio (1,500-2,000 mg / d).
- Dieta DASH: Asesoramiento en el uso de DASH más consumo reducido de sodio.
- Alcohol: los resultados de reducir a consumo moderado de alcohol no son claros para la PA; Los bebedores pesados deben abstenerse de alcohol.
- La actividad física estimula la actividad aeróbica regular (moderada a intensa, 3-4 veces / semana, 40 minutos por sesión).

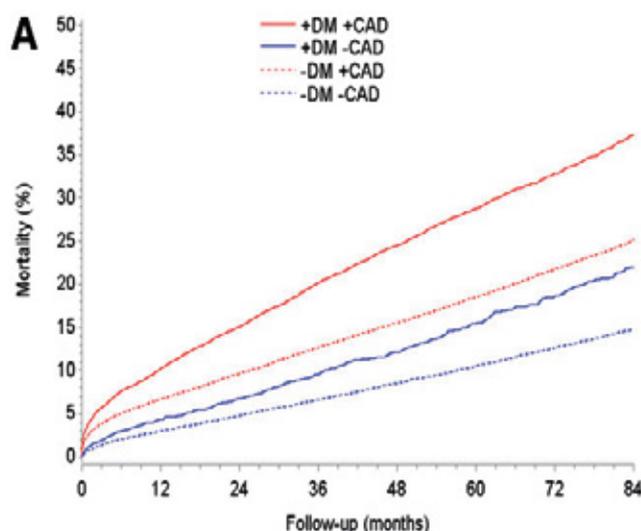
### Diseño del estudio

Revisión sistemática (70 estudios), directrices desarrolladas siguiendo la Metodología de la Academia de Nutrición y Dietética.

## La diabetes aumenta el riesgo de muerte cardiaca. Pero, ¿tiene que hacerlo?

Olesen KKW, Madsen M, Egholm G, Thim T, Jensen LO, Raungaard B, et al. Patients With and Without Diabetes Without Significant Angiographic Coronary Artery Disease Have the Same Risk of Myocardial Infarction in a Real-World Population Receiving Appropriate Prophylactic Treatment. *Diabetes Care*. 2017 Jun 8 [Epub ahead of print]. doi: 10.2337/dc16-2388. PMID: 28596210

El riesgo de infarto de miocardio (IM) en pacientes con diabetes (DM) es mayor que en pacientes sin diabetes. En consecuencia, se recomienda el tratamiento profiláctico para los pacientes con DM y los factores de riesgo de cardiopatía isquémica. El objetivo fue estimar el riesgo de eventos cardíacos adversos en pacientes con y sin DM con y sin enfermedad arterial coronaria (EAC) después de la angiografía coronaria (CAG).



### Para llevar

El tratamiento de pacientes con DM, pero sin EAC con terapias cardíacas preventivas, como las estatinas y la aspirina, elimina el riesgo aumentado de muerte cardiaca y de infarto de miocardio (IM) típicamente asociado con la diabetes.

### Por qué esto importa

Los estudios sobre el vínculo entre la DM y la EAC han arrojado resultados contradictorios.

### Diseño del estudio

Se sometieron a una angiografía coronaria 93,866 pacientes en el oeste de Dinamarca.

Financiamiento: No revelado.

### Resultados principales

- El 13.4% tenía DM en el examen.
- El 9.5% del grupo total de pacientes tenía DM y EAC obstructiva; 3.9% tenía diabetes, pero no EAC obstructiva; 52.6% no tenían DM, pero con EAC obstructiva; 34.0% no tenían DM ni EAC obstructiva.
- En comparación con los pacientes sin DM y EAC, los pacientes con DM pero sin EAC fueron más frecuentemente tratados con estatinas (75.3% vs 46%), aspirina (65.7% vs 52.7%), bloqueadores beta (57.1% vs 52.5%) e inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (41.6% frente a 26.1%) que aquellos sin DM y EAC.
- Los pacientes con o sin DM, pero sin EAC obstructiva tenían un riesgo similar de 7 años para la muerte por todas las causas (Rate Ratio [RR], 1.03; P = 0.61), muerte cardiaca (RR, 1.21; P = 0.21) Y MI (RR, 0.88; P = 0.37) como pacientes sin diabetes o EAC.

### Limitaciones

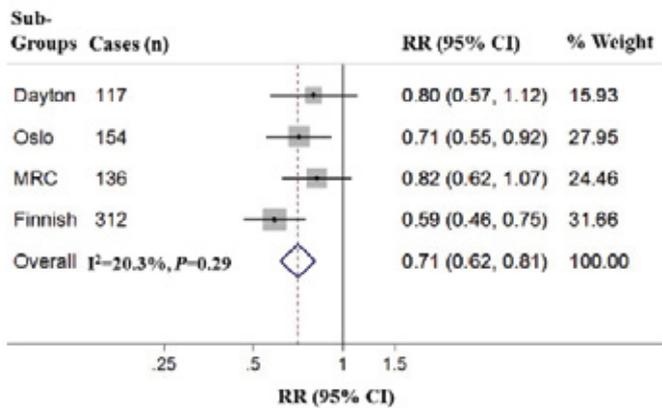
Los datos no distinguían entre la diabetes tipo 1 o 2.

En conclusión, en una población del mundo real, los pacientes con DM con altas tasas de tratamiento con estatina y aspirina tenían el mismo riesgo de eventos cardiovasculares que los pacientes sin diabetes en ausencia de EAC angiográficamente significativa.



## AHA: Dieta grasa y enfermedad cardiovascular

Sacks FM, Liechtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al, on behalf of the American heart association **Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association** *Circulation*. 2017; 135:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000510



**Cuadro. Meta-análisis de los ensayos básicos sobre la sustitución de grasas saturadas por grasas poliinsaturadas**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa mundial de muerte, con 17,3 millones de muertes al año. El tratamiento preventivo que reduce la ECV incluso por un pequeño porcentaje puede reducir sustancialmente, a nivel nacional y mundial, el número de personas que desarrollan enfermedades cardiovasculares y los costos de cuidarlas.

Es un asesoramiento presidencial de la Asociación Americana del Corazón sobre las grasas dietéticas y las ECV, revisiones y discusiones de la evidencia científica, incluyendo los estudios más recientes, sobre los efectos de la ingesta de grasas saturadas y su sustitución por otros tipos de grasas y carbohidratos en las ECV.

En resumen, los ensayos controlados aleatorios que redujeron la ingesta de grasas saturadas en la dieta y la reemplazaron con aceite vegetal poliinsaturado redujeron la ECV en ≈30%, similar a la reducción lograda con el tratamiento con estatinas.

Los estudios observacionales prospectivos en muchas poblaciones mostraron que una menor ingesta de grasas saturadas junto con una mayor ingesta de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas se asocia con menores tasas de ECV y de otras causas principales de muerte y mortalidad por todas las causas.

Por el contrario, la sustitución de grasas saturadas por carbohidratos y azúcares en su mayoría refinados no está asociada con menores tasas de ECV y no reduce la ECV en ensayos clínicos.

El reemplazo de las grasas saturadas con insaturadas disminuye el colesterol de lipoproteínas de baja densidad, una causa de la aterosclerosis, vinculando evidencia biológica con la incidencia de ECV en poblaciones y en ensayos clínicos.

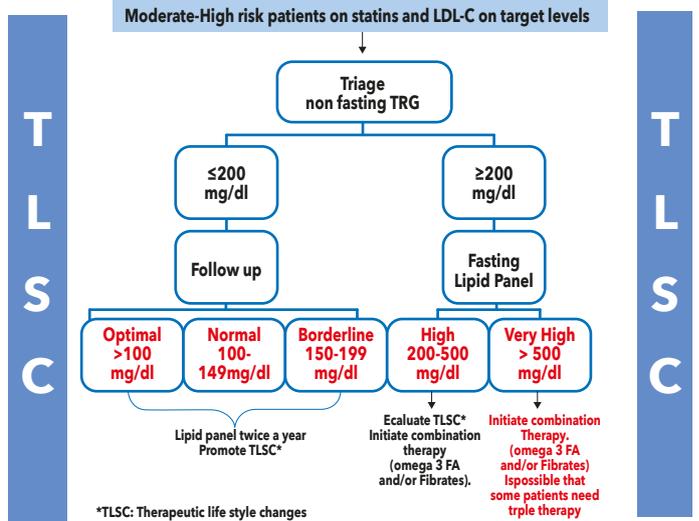
Teniendo en cuenta la totalidad de la evidencia científica, satisfaciendo criterios rigurosos para la causalidad, los autores concluyen firmemente que reducir la ingesta de grasas saturadas y reemplazarla con grasas insaturadas, especialmente grasas poliinsaturadas, reducirá la incidencia de ECV.

Este cambio recomendado de las grasas saturadas a las no saturadas debe ocurrir simultáneamente en un patrón dietético global saludable tal como DASH (Aproximación Dietética para Parar la Hipertensión) o la dieta Mediterránea según lo enfatizado por las guías 2013 del estilo de vida de la American Heart Association / American College of Cardiology and the 2015 to 2020 Dietary Guidelines for Americans.

## Dislipidemia aterógena en Latinoamérica

Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Wyss-Q, FS Pintó X y col. **Atherogenic Dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment** *International Journal of Cardiology* (2017), doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.059

**Figure 2 Proposed treatment algorithm for high or moderate risk patients with atherogenic dyslipidemia**



Este es un resumen ejecutivo elaborado por un grupo de expertos llamado Academia Latinoamericana para el Estudio de los Lípidos (ALALIP). En las guías clínicas actuales, la dislipidemia aterógena (DA) es una entidad poco reconocida. Debido a las frecuentes alteraciones lipídicas asociadas a la DA en América Latina (AL), se organizó un grupo de expertos nombrados (ALALIP) para generar un documento con el fin de analizar su prevalencia y ofrecer recomendaciones prácticas.

Utilizando la metodología Delphi, realizaron una revisión bibliográfica exhaustiva con énfasis en aquellas publicaciones relacionadas con LA. Posteriormente, desarrollaron preguntas clave para la discusión. Como convención, aquellas recomendaciones que tuvieron un 100% de aceptación se consideraron unánimes, aquellas con > 80% fueron consensuales y aquellas con <80% estaban en desacuerdo.

Un análisis sistemático de las encuestas nacionales de salud y de los estudios de cohorte regionales mostró una prevalencia consistentemente alta de las anomalías lipídicas que definen la DA: niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) de 34.1% a 53.3% y triglicéridos elevados (TG) oscilan entre el 25.5% y el 31.2%. Estas anomalías podrían estar relacionadas con el elevado consumo de alimentos con una alta densidad calórica, colesterol y grasas trans, un estilo de vida sedentario y quizás cambios epigenéticos

Los autores concluyen que las anomalías lipídicas que definen la DA tienen una alta prevalencia en LA. La interacción entre un estilo de vida desfavorable, herencia y cambios epigenéticos es probablemente su causa. Es importante diseñar un estudio global de los factores de riesgo en LA para conocer su verdadera prevalencia en la región, sus consecuencias y derivar de sus estrategias de tratamiento.

## Control de riesgo de ECV óptimo en pacientes con DM2 y ECV?

Pagidipati NJ, Navar AM, Pieper KS, Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al on behalf of the TECOS Study Group. **Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: International Insights from the TECOS Trial.** *Circulation* 2017; CIRCULATIONAHA. 117. 027252 Originally published June 16, 2017

Parameter	Unadjusted Results		Adjusted Results	
	Hazard Ratio	95% CI	Hazard Ratio	95% CI
<b>Components</b>				
Aspirin therapy	0.82	0.72-0.93	0.79	0.69-0.92
LDL-C < 70 mg/dL or statin use	0.82	0.70-0.96	0.75	0.63-0.90
ACE or ARB therapy	1.23	1.07-1.42	1.08	0.92-1.27
SBP < 140 and DBP < 90 mmHg	0.90	0.81-1.01	0.94	0.83-1.06
Not currently smoking	0.85	0.72-0.99	0.72	0.60-0.87
<b>Score (vs. 0-2)</b>	<b>1.0 (ref)</b>		<b>1.0 (ref)</b>	
3	0.89	0.71-1.10	0.76	0.60-0.97
4	0.80	0.65-0.98	0.63	0.50-0.79
5	0.74	0.60-0.91	0.60	0.47-0.77

### Cuadro. Asociación entre el Índice de Prevención Secundaria, sus Componentes y la Muerte CV, IM o resultados de accidente cerebrovascular

El ensayo TECOS fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de sitagliptina versus placebo en adultos con diabetes tipo 2 y ECV. Los participantes (N = 13, 616) fueron reclutados de 38 países en Europa Occidental, Europa del Este, América del Norte, Asia Pacífico y América Latina, con un seguimiento medio de 3 años.

La modificación intensiva del factor de riesgo mejora significativamente los resultados para los pacientes con diabetes (DM) y enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, se desconoce hasta qué punto se alcanzan los objetivos del tratamiento de prevención secundaria en la práctica clínica internacional.

En este retrospectivo análisis secundario con intención de tratar, el logro de 5 parámetros de prevención secundaria- uso de aspirina, control de lípidos (LDL-C <70 mg / dL o terapia de estatinas), el control de la presión arterial (<140 mmHg sistólica, <90 mmHg diastólica), el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o bloqueador de los receptores de angiotensina, y no fumador fueron evaluados. La regresión logística se utilizó para evaluar la asociación entre los factores individuales y regionales y el logro de la prevención secundaria al inicio. Se utilizó el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar la asociación entre la prevención secundaria alcanzada y la muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

En general, el 29.9% de los pacientes con DM y ECV logró los 5 parámetros de prevención secundaria basal, aunque el 71.8% alcanzó al menos 4 parámetros. América del Norte tuvo la mayor proporción (41.2%), mientras que Europa Occidental, Europa Oriental y América Latina tuvieron proporciones de aproximadamente el 25%. Individualmente, el control de la presión arterial (57.9%) tuvo el menor logro general, mientras que el no fumador fue el más alto (89%). Los pacientes que fueron capaces de alcanzar los 5 objetivos tenían un riesgo 40% menor en comparación con los individuos que sólo lograron controlar  $\leq 2$ ; HR ajustada 0.60 [IC del 95%: 0.47 - 0.77].

Los autores concluyeron que existen oportunidades significativas para mejorar el cuidado de los pacientes diabéticos con ECV y, en un plazo de tiempo relativamente corto, generarían un impresionante riesgo reducido de eventos de ECV.



## Dosis alta de atorvastatina protege los riñones de nefropatía inducida por el contraste

Syed MH, Khandelwal PN, Thawani VR, Katara SS. **Efficacy of Atorvastatin in Prevention of Contrast-induced Nephropathy in High-risk Patients Undergoing Angiography: A Double-blind Randomized Controlled Trial.** *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 2017; 8:50-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28706398>

La nefropatía inducida por contraste (NIC) es una causa frecuente de disfunción renal aguda. La incidencia se estima en un 2% en la población general, pero puede aumentar hasta un 20-30% en pacientes con enfermedad renal crónica, DM, insuficiencia cardíaca congestiva y ancianos.

Los autores evaluaron los efectos de la atorvastatina 80 mg sobre la prevención de la NIC en pacientes con alto riesgo de esta complicación. Los pacientes (N = 188) fueron asignados al azar a N-acetilcisteína (NAC) 1200 mg o atorvastatina 80 mg + 1200 mg NAC, tres días antes y dos días después de la angiografía. El estudio fue completado por 160 pacientes y NIC desarrollado en 9 pacientes tratados con NAC y en 2 pacientes que recibieron atorvastatina 80 + NAC. El cambio medio en la creatinina sérica fue  $0.086 \pm 0.168$  y  $0.021 \pm 0.083$  (P = 0.0289); La eGFR se redujo en 19.52 frente a 13.55 (P = 0.003) en pacientes que usaron sólo NAC vs NAC + atorvastatina, respectivamente.

Los autores postularon que las propiedades pleiotrópicas anti-inflamatorias y anti-oxidantes de las estatinas contribuyeron a los beneficios observados y enfatizaron el papel positivo de las estatinas, junto con el NAC en la prevención de la NIC. En conclusión, este ensayo indica el papel positivo de las estatinas en la estrategia preventiva contra la NIC junto con NAC

## Presión arterial sistólica y mortalidad en mayores de 80 años

Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A et al, **Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality >80 Years of Age Cohort Study Using Electronic Health Records** *Circulation*. 2017; 135:2357-2368. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026687

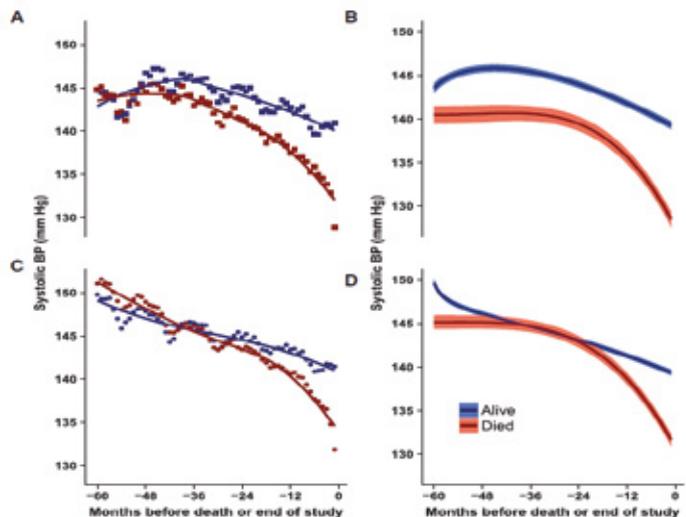
**Figura.** Trayectoria de la PAS durante 60 meses antes de la muerte (rojo) o al final del estudio (azul). a la izquierda, media de PAS por mes: (a) cuadrados, no tratados; (c), tratados con medicamentos antihipertensivos. Derecha, predicciones (IC 95%) del modelo polinomial fraccional múltiple ajustado por edad, sexo, año calendario y categoría de debilidad: (b) no tratado; (d) tratados con medicamentos antihipertensivos.

Los ensayos clínicos muestran beneficios de bajar la presión arterial sistólica (PAS) en personas mayores de 80 años, pero estudios epidemiológicos no aleatorizados sugieren que una PAS más baja puede estar asociada con una mayor mortalidad. El objetivo de este estudio fue evaluar las asociaciones de PAS con mortalidad por toda causa por categoría de fragilidad en > 80 años de edad y evaluar las trayectorias de PAS antes de la muerte.

Realizaron un estudio de cohorte poblacional utilizando registros médicos electrónicos de 144,403 participantes ≥80 años de edad inscritos en prácticas familiares en el Reino Unido entre 2001 y 2014. Los participantes fueron seguidos durante ≤5 años. Analizaron los registros clínicos de la PAS. El estado de fragilidad se clasificó utilizando el índice de fragilidad electrónica en las categorías de ajuste, leve, moderada y grave. La mortalidad por toda causa se evaluó por el estado de fragilidad y la media de PAS en los modelos de riesgos proporcionales de Cox. Las trayectorias de las PAS fueron evaluadas utilizando los meses persona como observaciones, con una media PAS y un estado de tratamiento antihipertensivo estimado para cada mes persona. Se utilizaron modelos polinómicos fraccionarios para estimar las trayectorias de PAS a lo largo de 5 años antes de la muerte.

Durante el seguimiento, ocurrieron 51,808 muertes. Las tasas de mortalidad aumentaron con el nivel de fragilidad y fueron mayores con PAS <110 mmHg. En las mujeres en forma, la mortalidad fue de 7.7 por 100 años-persona a PAS de 120 a 139 mmHg, 15.2 a 110 a 119 mmHg y 22.7 a PAS <110 mmHg. Para las mujeres con debilidad severa, las tasas fueron de 16.8, 25.2 y 39.6, respectivamente. Las trayectorias de PAS mostraron un descenso acelerado en los últimos 2 años de vida. Las probabilidades relativas de PAS <120 mm Hg fueron mayores en los últimos 3 meses de vida que 5 años antes en ambos tratados (odds ratio: 6.06; IC 95%: 5.40-6.81) y no tratados (odds ratio: 6.31; IC, 5.30-7.52). No hubo evidencia de intensificación de la terapia antihipertensiva en los últimos 2 años de vida.

Los autores concluyen que, una disminución terminal de la PAS en los últimos 2 años de vida sugiere que las asociaciones epidemiológicas no aleatorizadas de baja PAS con mayor mortalidad pueden ser explicadas por la causalidad inversa si los participantes con valores de PA menores están más cerca, en promedio, hasta el final de la vida.



### Perspectiva clínica Qué es lo nuevo?

- Los ensayos clínicos sugieren que el tratamiento antihipertensivo para los octogenarios puede reducir la mortalidad y los eventos cardiovasculares, pero los estudios epidemiológicos no aleatorios generalmente asocian la presión arterial baja con una mayor mortalidad en los adultos mayores.

- Este artículo presenta datos de 144,403 personas > 80 años de edad que viven en el Reino Unido.

- La muestra se clasificó por nivel de fragilidad y estado de tratamiento antihipertensivo.

- El análisis longitudinal de los registros de PA de los pacientes reveló que se produce una disminución terminal en PA sistólica en los 24 meses antes de la muerte, sin considerar los cambios en el tratamiento antihipertensivo.

### Cuales son las implicaciones clínicas?

- Los médicos pueden estar preocupados por los análisis epidemiológicos que sugieren que la PAS más baja puede estar asociada con una mayor mortalidad en adultos mayores.

- El reconocimiento de que la PAS puede entrar en una fase de disminución terminal en los últimos 24 meses de vida sugiere que la causalidad inversa puede explicar las asociaciones epidemiológicas no aleatorizadas de la PAS baja con mayor mortalidad porque los participantes con valores bajos de presión arterial pueden estar más cerca al final de la vida.

## Cambios en calidad de dieta y muerte por toda causa

Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, Fung TT, Li Y, Pan A, y col. **Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality** *N Engl J Med* 2017; 377:143-153 July 13, 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1613502

Pocos estudios han evaluado la relación entre los cambios en la calidad de la dieta en el tiempo y el riesgo de muerte. Los autores utilizaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular las razones de riesgo ajustadas para la mortalidad total y por causa específica entre 47,994 mujeres en Nurses' Health Study y 25,745 hombres en el Health Professionals Follow-up Study de 1998 a 2010. Cambios en la calidad de la dieta en los últimos 12 años (1986-1998) fueron evaluados con el uso del puntaje Alternate Healthy Eating Index-2010, el puntaje Alternate Mediterranean Diet y el puntaje Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH).

Las razones de riesgos agrupadas para la mortalidad por todas las causas entre los participantes que tuvieron la mayor mejoría en la calidad de la dieta (mejoría del 13 al 33%), en comparación con los que tuvieron una calidad de dieta relativamente estable (0 a 3% de mejoría) en el periodo de 12 años fueron los siguientes: 0.91 (IC 95%, 0.85 a 0.97) según los cambios en la puntuación del Índice de Alimentación Sana Alternativa, 0.84 (IC 95%, 0.78 a 0.91) según los cambios en la puntuación de la Dieta Alternativa Mediterránea y 0.89 (IC 95%, 0.84 a 0.95) según los cambios en la puntuación DASH. Un aumento de 20 percentiles en las puntuaciones de la dieta (indicando una mejor calidad de la dieta) se asoció significativamente con una reducción de la mortalidad total del 8 al 17% con el uso de los tres índices de dieta y una reducción del 7-15% en el riesgo de muerte a partir de la enfermedad cardiovascular con el uso del Alternate Healthy Eating Index and Alternate Mediterranean Diet. Entre los participantes que mantuvieron una dieta de alta calidad durante un período de 12 años, el riesgo de muerte por cualquier causa fue significativamente menor -14% (IC 95%, 8 a 19) cuando se evaluó con la puntuación del Índice de Alimentación Sana Alternativa, 11% (IC 95%, 5 a 18) cuando se evaluaron con la puntuación de la Dieta Mediterránea Alternativa y el 9% (IC 95%, 2 a 15) cuando se evaluó con el puntaje DASH - que el riesgo entre los participantes con puntuaciones de dieta consistentemente bajas a lo largo del tiempo .

En conclusión, la calidad mejorada de la dieta a lo largo de 12 años se asoció consistentemente con un menor riesgo de muerte (Financiada por the National Institutes of Health.)

## IMC, circunferencia de cintura predicen declinación de la función renal

Madero M, Katz R, Murphy R, Newman A, Patel K, Ix J, y col. **Comparison between Different Measures of Body Fat with Kidney Function Decline and Incident CKD.** *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(6):893- 903. doi: 10.2215/CJN.07010716. PMID: 28522656

Aunque las medidas antropométricas de la grasa corporal están asociadas con el desarrollo de ERC, ellas pueden no ser capaces de distinguir entre varias formas de grasa y, por lo tanto, pueden ser menos precisas que las medidas de tomografía computarizada (TC). Se comparó la asociación de TC y medidas antropométricas de la obesidad con los resultados de riñón en el Health Aging and Body Composition Study.

### Para llevar

El IMC y la circunferencia de la cintura (WC) son igualmente eficaces que las medidas de TC para evaluar el riesgo de disminución de la función renal (KF) y la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes mayores.

### Por qué esto importa

Este es el primer estudio para evaluar si la TC es superior a las medidas antropométricas.

### Diseño del estudio

El ensayo Health Aging and Body Composition (Health ABC) estudio a 2,489 individuos (edad media, 74±3 y; diabetes, 15%; hipertensión, 59%).

CT medidas: Tejido adiposo subcutáneo (SAT), grasa abdominal visceral (VAT), y area grasa intermuscular (IMAT).

Disminución de la KF: > 30% de caída en la tasa de filtración glomerular estimada por mediciones de cistatina C (eGFR<sub>cysC</sub>). La media de seguimiento fue 8.9 años.

Financiamiento: NIH; National Institute on Aging.

### Resultados principales

- El eGFR<sub>cysC</sub> basal medio fue de 88 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
- La incidencia de la disminución de la KF fue 17% (ERC, 17%).
- En los modelos ajustados, el riesgo de disminución de la KF aumento del SD fue similar en el SAT (OR= 1.18; 95% CI, 1.04-1.33), VAT (OR=1.2; 95% CI, 1.0-1.3), IMAT (OR=1.1; 95% CI, 1.0-1.2), WC (OR=1.2; 95% CI, 1.1-1.4), e IMC (OR=1.2; 95% CI, 1.0-1.3).
- El riesgo de incidencia incrementada de CKD/SD fue similar en el VAT (razón de riesgo [RR]=1.2; 95% CI, 1.1-1.3), WC (RR=1.2; 95% CI, 1.1-1.3), e IMC (RR=1.2; 95% CI, 1.0-1.3).

### Limitaciones

No se evaluó la relación cintura-cadera.  
Albuminuria no se midió  
Basado en eGFR<sub>cysC</sub> vs creatinina

En conclusión, las medidas antropométricas de la grasa corporal parecen proporcionar estimaciones consistentes del riesgo de disminución del KF como medidas de CT en ancianos.

## Resumen de presentación enviada al Fellow/Maestría sobre Aterosclerosis organizado por la SOLAT Chile. 30 de junio a 4 de julio 2017, Santiago, Chile

### Guía 2011 ACC/AHA Hipertensión Arterial en Senescentes

**Prof. Samuel Córdova Roca MD.FACP.** Cardiología. Profesor emérito de Medicina UMSA. Ex presidente de SOLAT. Director ATEROMA

La prevalencia de la hipertensión arterial (HAT) igual o superior a 140/90 mm Hg en Latinoamérica está entre 25 a 40%

Cuál es el riesgo de desarrollar hipertensión a partir de los 65 años? Los datos del seguimiento a largo plazo del estudio del Corazón de Framingham indican que el riesgo de desarrollar hipertensión durante toda la vida es de alrededor del 90 por ciento. Los datos provienen de un estudio de cohorte prospectivo basado en la comunidad de 1,298 participantes del Framingham Heart Study que tenían entre 55 y 65 años de edad y estaban libres de hipertensión al inicio (1976-1998).

El impacto de la presión arterial (PA) > 140/90 mm Hg, con mayor prevalencia en los países europeos que en US y Canadá, y entre los 65 y 74 años de edad la prevalencia llega al 78%, en consecuencia hay un fuerte incremento con la edad. En Europa es mayor la mortalidad por ictus que en los EEUU y Canadá.

La presión arterial sistólica (PAS) aumenta significativamente con la edad tanto en hombres como mujeres y en las diferentes etnias, mientras que la presión arterial diastólica (PAD) disminuye con la edad incrementando la presión de pulso. Tanto la PAS como la presión de pulso influyen sobre la enfermedad coronaria.

Es importante considerar la PA y el riesgo de mortalidad en el anciano entrenado vs el frágil. En el individuo frágil la disminución de la PA aumenta la mortalidad, en comparación con el individuo entrenado en el que el aumento de la PA incrementa el riesgo de mortalidad.

Cuál es el efecto de la edad biológica sobre riesgo de mortalidad estratificado por PAD?. En el anciano frágil una PAD de <70 mmHg da una menor sobrevida que una PAD de 90 mmHg. En cambio en el individuo entrenado una PA > 90 mmHg tiene una sobrevida menor que una PAD < 70 mmHg

La prevalencia de la HAT es mayor a partir de los 60 años que es la población que en general tratamos. El riesgo relativo de incidencia de stroke aumenta de acuerdo al grado de HAT y más aún cuando se asocia a diabetes.

La HAT raramente ocurre aislada. La mayoría de las personas presentan uno o mas factores de riesgo cardiovascular (RCV), diabetes, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, etc. Hay HAT aislada en apenas el 14% de los pacientes, los restantes 86% presentan de 2 a 4 factores de riesgos adicionales.

Las consecuencias de los cambios estructurales en las arterias elásticas de gran calibre en la HTA con la edad, son la disminución de la distensibilidad, pérdida de la capacidad de adaptación, aumento de la post carga en corazón y lesión endotelial, finalmente todo esto conduce a perpetuación de la HTA, hipertrofia de ventrículo izquierdo y aceleración de la arterioesclerosis.

El riesgo de mortalidad aumenta con niveles incrementados de PAS y PAD, pero la pendiente del incremento es más pronunciada para la PAS que para la diastólica. El Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) tiene una base de datos enormemente potente y permite observar de cerca la relación entre la PAS y la PAD independientemente del riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria y permite ver estrechamente la relación de PA y mortalidad por ictus.

Los datos del Framingham Heart Study indican que los hombres y las mujeres con hipertensión sistólica aislada en estadio 2 o superior (PAS >160 mmHg cuando la PAD era <95 mmHg) tenían un riesgo 2,5 veces mayor de enfermedad cardiovascular (p <0,001) en 24 meses en comparación con aquellos considerados con PA normal (<140/95 mmHg).

Cuál es la meta de presión arterial en el adulto mayor? Las Guías ACCF/AHA 2011 sugieren un blanco de PA <140/90 mmHg en personas entre 65-79 años y una PAS de 140-145 mmHg si se tolera en personas de 80 años y mayores se considera como razonable. La meta de PAS es < 140 mmHg en pacientes de > 80 años. Pero para los de > 80 años, 140 a 145 mmHg, si se tolera, puede ser aceptable.

### Hipertensión Arterial: Modificación del Estilo de Vida

Modificación	Reducción aproximada de la PA (rango)
Reducción peso	5 a 20 mmHg/ por cada 10 kg de reducción
Dieta DASH	8 a 14 mmHg
Reducción Na+	2 a 8 mmHg
Actividad física	4 a 9 mmHg
Consumo moderado alcohol	2 a 4 mmHg

### No fumar

El estudio HYVET concluye que bajar la PA de pacientes hipertensos de más de 80 años de edad está asociada con reducciones en la mortalidad total y en la tasa de eventos cardiovasculares.

En relación al tratamiento farmacológico los pacientes con HAT en estadio 1 reciben un único fármaco antihipertensivo como terapia inicial. Si los objetivos de PA no se cumplen con la terapia de fármacos únicos en estos pacientes, debe considerarse la terapia de combinación. Cuando la PA es  $\geq$  20 mm Hg por encima de la meta sistólica o  $\geq$  10 mm Hg por encima de la meta diastólica (fase 2 de la HAT), el tratamiento de combinación con dos fármacos, ya sea como 2 medicamentos separados o combinados en una sola píldora o cápsula.

En el estudio SHEP: al analizar la morbilidad y mortalidad para diabéticos y no diabéticos, los diabéticos con tratamiento activo tenían una significativa mayor reducción de riesgo para eventos ECC mayores

## Hipertensión en el Anciano Estudios de Tratamiento

	EWPHE (n=840)	MRC-Elderly (n=4396)	SHEP (n=4736)	STOP-H (n=1627)	Syst-China (n=2394)
<b>Stroke %</b>	-36	-25	-33	-47	-38
<b>EAC cambio</b>	-20	-19	-27	-13	+6
<b>ICC %</b>	-22		-55	-51	-58
<b>% pacientes recibiendo tx combinada</b>	35	52(bB) 38 (D)	44	67	11-26

La terapia combinada en pacientes de riesgo alto generalmente requiere más de dos fármacos para alcanzar los objetivos. Las combinaciones preferidas son IECA o ARA II con diuréticos o aquellos con bloqueadores de calcio.

Mostremos algunos ejemplos de indicaciones apremiantes para clases de drogas: Falla cardíaca dar tiazida, betabloqueador, IECA, ARA II, antagonistas de aldosterona; Post infarto de miocardio usar betabloqueador, IECA, ARA II, antagonistas de aldosterona.

Con osteoporosis y trastornos reguladores del calcio, los diuréticos tiazídicos pueden preservar la densidad ósea y elevar los niveles de calcio en sangre.

Para el control de la frecuencia cardíaca en taquiarritmias supraventriculares en personas ancianas con hipertensión se deben utilizar los betabloqueantes y los antagonistas de calcio que bajan la frecuencia cardíaca (verapamilo o diltiazem). Los betabloqueantes deben usarse en pacientes ancianos con hipertensión, arritmias ventriculares complejas, falla cardíaca, hipertiroidismo, hipertensión prequirúrgica, migraña o temblor esencial.

### American Heart Association: Recomendaciones para Prevención y Manejo de Enfermedad Cardíaca Isquémica - Blancos de PA:

Niveles de PA en pacientes con diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria: PA >130/80 mm Hg.

En pacientes con diabetes e hipertensión, la combinación de un bloqueador del sistema renina-angiotensina con amlodipino, en comparación con la asociación de hidroclorotiazida, fue superior en la reducción de eventos cardiovasculares y podría influir en el manejo futuro de la hipertensión en pacientes con diabetes.

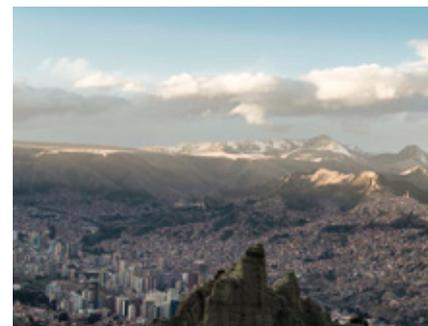
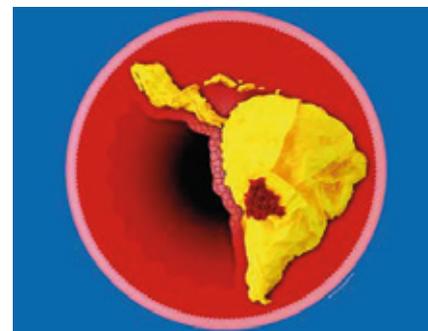
El seguimiento prolongado de los pacientes del Syst-Eur refuerza la evidencia de que la terapia de reducción de la PA iniciada con una dihidropiridina de acción prolongada protege contra la demencia en pacientes ancianos con hipertensión sistólica.

Una PA <115/65 mm Hg predominantemente en ancianos en el INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril Study) en la cohorte de diabetes sugiere una mortalidad incrementada.

Tipo de paciente	Meta PA mmHg
Disfunción de VI	120/80
Diabetes mellitus	130/80
Enfermedad renal crónica	130/80
EAC o equivalentes*de riesgo	130/80
Enfermedad de arteria carótida	130/80
Enfermedad arterial periférica	130/80
Aneurisma aorta abdominal	130/80
Riesgo alto (10-años RS 10%)	130/80
Hipertensión no complicada (nada de arriba)	140/90

## Efectos adversos de la terapia antihipertensiva en el anciano

Tipo de droga	Efectos adversos
Diuréticos tiazídicos y de asa	Hipokalemia, hiponatremia, depleción de volumen, hipotensión, deterioro renal, hiperuricemia, gota, hiperglicemia
Diuréticos ahorradores de K	Hiperkalemia, hipotensión
Betabloqueantes	Bradicardia, fatiga, bloqueo A-V, broncoespasmo, claudicación intermitente, confusión, agravación IC, hiperglicemia
Bloqueadores alfa y beta	Hipotensión, bloqueo cardiaco, bradicardia, broncoespasmo
Antagonistas alfa adrenérgicos	Hipotensión ortostática
IECAs	Tos, hiperkalemia, edema angioneurótico, rash, alteración del gusto, deterioro renal
ARA II	Hiperkalemia, deterioro renal
Drogas de acción central	Sedación, constipación, sequedad de boca
BCCa no dihidropiridínicos	Rash, exacerbación del síntomas reflujo GE, bradicardia, bloqueo A-V, falla cardiaca, constipación (verapamil), hiperplasia gingival
BCCa dihidropiridínicos	Edema periférico, falla cardiaca, taquicardia, agravación de angor (agentes de corta acción)
Vasodilatadores directos	Taquicardia, retención de fluidos, angor pectoris



## Resúmenes de trabajos presentados el VIII Curso Latinoamericano de Diabetes Mellitus. XI Curso Internacional de Actualización en DM y Co-Morbilidades, 7 y 8 de septiembre de 2017. La Paz, Bolivia

### Simposio: Diagnóstico y tratamiento no medicamentoso

#### Criterios diagnósticos de diabetes (DM) y prediabetes

**Dra. Maria Lourdes Escalera Rivero** Médico Internista. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Medicina Interna. Secretaria de la ASOBAT

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas crónicas, en la que la hiperglucemia es el factor determinante, con defectos en la secreción y/o acción de la insulina o de ambos mecanismos, es también degenerativa pero controlable.

El aumento de la prevalencia de esta enfermedad es evidente, siendo un gran problema para los sistemas de salud por el mayor impacto socio sanitario, su morbilidad por complicaciones crónicas y la alta mortalidad. El número de casos esperados para el 2030 será 39,9 millones. El riesgo de muerte en personas con DM2 es el doble de lo que se observa en personas sin diabetes en edades similares. El riesgo de mortalidad por eventos CV es 2 a 4 veces más alto en personas con DM comparado con sujetos sin la enfermedad, siendo la cardiopatía coronaria y el accidente cerebrovascular los causantes de dos tercios de los fallecimientos.

Los factores de riesgo para DM son: **1.** Historia familiar (familiares de primer grado > 40% de riesgo), ambos padres diabéticos (70% de riesgo), monocigotos (> dicigotos). **2.** Glucotoxicidad. Lipotoxicidad. **3.** Origen étnico (hispanos 11%). **4.** Género (mujeres > varones). **5.** Obesidad (androide). Duración de la obesidad. Cambios epigenéticos asociados a la alimentación. **6.** Estrés oxidativo e inflamación (aumento de especies reactivas del oxígeno). **7.** Contaminación ambiental (dioxinas).

El diagnóstico de DM se establece utilizando cualquiera de los siguientes criterios (la DM cursa de forma asintomática en numerosas ocasiones y solamente existe hiperglucemia):

- Glucosa en ayuno (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 h) > 126 mg/dL (7mmol/L).

- Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) más una glucemia al azar (a cualquier hora del día sin relación con el

tiempo transcurrido desde la última comida) > a 200 mg/dL (11.1mmol/L)

- Glucosa plasmática a las 2 horas > 200 mg/dL (11.1mmol/L) durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra.

- Hemoglobina glicosilada A1c > 6.5%. Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a estándares del DCCT.

Dentro de la historia natural de la enfermedad hay un estado metabólico intermedio que no corresponde a DM pero que tampoco se ubica dentro de la normalidad, se denomina prediabetes (Pre-DM). No constituye una entidad clínica propiamente, son pacientes asintomáticos, con el riesgo de desarrollar DM a los 10 años. La importancia de identificarlos es para poder intervenir en el estilo de vida de estos pacientes y evitar su progresión a DM y enfermedad CV. Habitualmente son pacientes obesos, con resistencia a la insulina, hipertensos, dislipidémicos con disfunción endotelial y estado proinflamatorio.

El diagnóstico de Pre-DM se realiza con determinación de glucosa en plasma:

- Tolerancia a la glucosa alterada (TGA): Glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dL (7.8 a 11 mmol/l), medidos 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra diluida en 300 mL de agua, ingerido en menos de 5 minutos.

- Glucosa alterada en ayuno (GAA): Glucosa plasmática después de un ayuno de 8 h: valores entre 100 y 125 mg/dL (6.1 y 6.9mmol/L).

Diversos estudios, como Da Qing, Diabetes Prevention Study y Diabetes Prevention Program, han demostrado inequívocamente que las acciones preventivas en el estilo de vida reduce el riesgo de esta enfermedad. Si hay suficiente evidencia para intervenir activamente en el momento de la prediabetes, entonces tendremos un gran beneficio en evitar o disminuir la DM.

## El ejercicio físico como parte del tratamiento de la diabetes

**Dra. Karina Chavarría L., MSc.** Médico epidemióloga. Presidente de ASOBAT

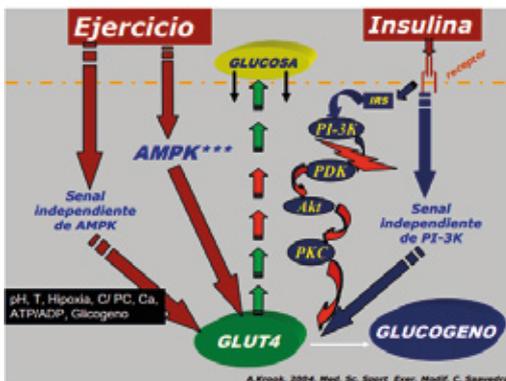
Existen varios estudios que relacionan a la actividad física con la disminución de riesgo de padecer diabetes (DM) en pacientes con tolerancia disminuida a la insulina.

En el estudio Da Qing IGT and Diabetes se asignó aleatoriamente a 577 individuos con tolerancia disminuida a la glucosa a uno de los 4 grupos siguientes: sólo ejercicio; sólo dieta; dieta y ejercicio, y grupo control. La incidencia acumulativa de la DM durante 6 años fue significativamente menor en los 3 grupos de intervención que en el control (41% en el grupo de ejercicio, 44% en el grupo de dieta, 46% en el de dieta y ejercicio, y 68% en el grupo control). Concluye que la dieta y/ o el ejercicio disminuyen la incidencia de DM entre pacientes con intolerancia a la glucosa.

En el Finnish Diabetes Prevention Study, que se considera el primer ensayo clínico estadísticamente significativo aleatorizado donde se muestra que una reducción del 5% del peso corporal, obtenido mediante dieta intensiva y un programa de ejercicio, se asocia con una disminución del 58% del riesgo de desarrollar DM ( $p < 0,001$ ) en varones y mujeres de mediana edad con tolerancia disminuida a la glucosa. La reducción del riesgo de progresión hacia la diabetes se hallaría directamente relacionada con la magnitud de los cambios en el estilo de vida: ninguno de los pacientes que alcanzaron al menos 4 de los objetivos del programa de ejercicio físico durante un año desarrolló DM durante el seguimiento.

También existen diversas revisiones relacionados con el GLUT4 como: El GLUT4: efectos de la actividad física y aspectos nutricionales en los mecanismos de captación de glucosa y sus aplicaciones en la diabetes tipo 2 (Avances en Diabetología, febrero 2012) muestra que cambios en el estilo de vida pueden prevenir el desarrollo de DM2 siempre y cuando se optimice la prescripción de actividad física y aspectos nutricionales para este tipo de pacientes. Esta revisión trata del principal transportador de glucosa en el músculo esquelético, el GLUT4, y pretende conseguir un mejor entendimiento de su implicación a nivel molecular y su rol frente a distintos estímulos de nutrición y actividad física. Finalmente, se proponen aplicaciones prácticas para la prescripción de actividad física en la DM2.

Resumiendo: 1.- AMPK y GLUT4 son proteínas que juegan un rol fundamental en la fisiopatogenesis de los fenómenos relacionados con insulino resistencia, punto de partida de múltiples alteraciones metabólicas y de riesgo CV. 2.- Necesitamos provocar alteraciones significativas en el medio intracelular para estimular mecanismos de regulación del metabolismo de las grasas y de regulación de la glicemia dependientes de AMPK y GLUT4 respectivamente y que durante el ejercicio pueden también ser independientes de la acción de insulina. 3.- Dichos mecanismos pueden ser eficientemente provocados por el ejercicio caracterizado por ser de larga duración y baja intensidad o por ejercicios de corta duración y de media a alta intensidad. Ambas modalidades poseen el inconveniente de que los pacientes no poseen una tolerancia al ejercicio importante como para provocar dichos cambios de manera significativa y además pueden elevar los niveles de presión arterial y de frecuencia cardiaca de manera importante (gráfico).



Antes de comenzar cualquier programa de ejercicio, las personas con DM deben tener una evaluación médica detallada para detectar posibles complicaciones macro y microvasculares que podrían

empeorar con un ejercicio físico inadecuado. La identificación de complicaciones permitirá crear programas individualizados que minimicen el riesgo en cada paciente.

Una sesión de ejercicio físico debería constar de unos 10 a 20 min de estiramiento y de fuerza muscular, 5 min de calentamiento aeróbico (carrera suave), 15 a 60 min de ejercicio aeróbico a una intensidad apropiada y de 5 a 10 min de ejercicio de baja intensidad al acabar la práctica deportiva. Los deportes más recomendables son caminar, correr y montar en bicicleta, pero siempre hay que tener en cuenta el historial médico del paciente.

## Predicción y prevención de la diabetes tipo 2

**Prof. Dr. Luis Fabian Ruschel** Diabetología. Encargado Regional - Programa de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Director de Posgrado - Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa. Presidente Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis

Se considera a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como un problema de salud pública dada su alta prevalencia y su incremento acelerado en los últimos 20 años en todos los países del mundo, según lo señalado por la OMS, este incremento para Latinoamérica podría ser hasta del 160% en los próximos 25 años.

Joslin en el año 1921, fue el primero en señalar la importancia de prevenir la DM, considerando su alta y progresiva prevalencia, así como su elevada morbi-mortalidad, con altos costos a nivel personal, familiar, para la sociedad y los sistemas de salud. Sin embargo, esa llamada de atención que casi cumple un siglo, aún sigue siendo una tarea pendiente para los sistemas de salud.

Para prevenir la DM2 es necesario identificar a los individuos con alto riesgo de desarrollarla, en los distintos grupos: niños, adolescentes y adultos, e implementar para ellos métodos de pesquisa estandarizados continuos y de alta cobertura junto con medidas terapéuticas efectivas, capaces de ser aplicados en diferentes segmentos poblacionales y cualquier parte del mundo.

Las publicaciones relacionadas a la prevención de la DM 2, basados en estilos de vida saludables y medicamentos, circulan desde hace muchos años; pues todos ellos apuntan a lo referido Joslin.

De lo publicado, los más destacados en prevención no farmacológica son: Da Qing Study, Finnish Study, MALMO y MRFIT; todos ellos demuestran que la intervención en la población con estilo de vida saludable (realización de actividad física, pérdida de peso y alimentación saludable), previene o atrasa la aparición de la DM 2.

Por su parte los que revelan métodos de prevención farmacológica (Diabetes Prevention Program, STOP, TRIPOD, DREAM, XENDOS, ACTNOW y ORIGIN entre otros) también concluyen que la intervención es más efectiva que la inercia, pues previene o al menos retrasa la aparición de DM2.

Las guías ALAD, dan vital importancia a la prevención de la DM2 en donde se destacan las siguientes recomendaciones y conclusiones:

- Cualquier persona que califique para escrutinio o tamización de DM 2, debe ser intervenida no farmacológicamente.
- Se recomienda que en individuos con disglucemia pero sin diabetes establecida (glucemia de ayuno anormal y/o intolerancia a la glucosa), se inicie una intervención estructurada de cambios en el estilo de vida en forma inmediata y persistente, basada en la obtención de metas específicas, que incluya pérdida moderada de peso y actividad física regular.
- Se aconseja para aquellos individuos con riesgo de DM2 pero sin disglucemia, la realización de educación en relación a cambios terapéuticos en el estilo de vida, con el objetivo de alcanzar metas particulares.
- Los siguientes medicamentos han demostrado reducir significativamente la incidencia de diabetes tipo 2 en personas con intolerancia a la glucosa: metformina, acarbosa, orlistat, rosiglitazona e insulina glargina. La pioglitazona ha demostrado lo mismo en mujeres con diabetes gestacional previa. Por consiguiente, todos ellos se

pueden utilizar como parte de una estrategia de prevención de DM 2.

- Los cambios intensivos en el estilo de vida han demostrado ser superiores al tratamiento farmacológico en todos los estudios en que se han comparado, por lo cual se recomienda que los medicamentos se reserven para casos especiales como jóvenes con un IMC muy alto, que no logran una reducción importante de peso, o cuando la disglucemia persiste a pesar del cambio estructurado en el estilo de vida durante 3 años.

Al parecer, el principal reto por ahora, es y de una vez por todas, convencernos como sistema de salud que es mejor prevenir que curar.

## Alimentación adecuada en diabetes mellitus tipo 2

**Dra. Gloria Ayala Bluske.** Médico especialista en Medicina Interna. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Medicina Interna. Tesorera de la ASOBAT

La alimentación adecuada en el paciente con Diabetes Mellitus (DM) forma parte fundamental de la intervención no medicamentosa de la enfermedad, así como de sus complicaciones. La perspectiva actual en educación nutricional debe perseguir como objetivo aproximarse a un patrón alimentario saludable y equilibrado, teniendo en cuenta el tipo de DM, el tratamiento prescrito y las características individuales de cada paciente, intentando conseguir un estado nutricional adecuado, adaptando la ingesta calórica para lograr un peso razonable en adultos y un desarrollo adecuado en niños y adolescentes, manteniendo glucemias en rangos aceptables, regulando la ingesta de grasas para lograr un perfil lipídico cardiosaludable, adaptando la ingesta de sal para prevenir y mejorar el control de la HTA, coadyuvando a la prevención primaria y secundaria de las complicaciones agudas (hipo o hiperglucemias, cetoacidosis diabética) y prevenir, retardar o dar tratamiento a las complicaciones crónicas como nefropatía diabética. Se debe adaptar el patrón dietético a las costumbres culinarias de cada uno, única posibilidad real de adherencia.

El cálculo del valor calórico total (VCT) depende del estado nutricional y de la actividad física. El 80% de los pacientes con DM son obesos y en ellos es fundamental el descenso de peso, la meta inicial de pérdida de peso - indicada en las Guías ALAD 2013 - debe ser de al menos el 7%. La meta a largo plazo es lograr un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>.

Las Guías actuales recomiendan una distribución de macronutrientes en pacientes con DM2 y sin nefropatía correspondiente al 40 a 60% de carbohidratos, los cuales deben ser del tipo de los polisacáridos, con disminución del consumo de mono y disacáridos. La fibra dietaria recomendada debe ser de al menos 14 g/1 000 kcal. Las grasas del 30 a 45% del VCT, intentando que los ácidos grasos saturados representen menos del 7% de las calorías diarias, los poliinsaturados menos del 10%, los monoinsaturados del 12 al 20%, minimizando el consumo de ácidos grasos trans. El 15 al 30% del VCT estará representado por las proteínas, dietas con mayor aporte de proteínas pueden aumentar la respuesta insulínica sin incremento de la glucemia plasmática, y están involucradas en una mayor pérdida de peso. Se recomienda un consumo moderado de alcohol, en pacientes que ya lo consumen - siempre con comida - para disminuir las hipoglucemias nocturnas. En cuanto al consumo de sal, en pacientes hipertensos el aporte debe ser menor a 4 g (1600 mg de sodio), si no es hipertenso menor a 5 g (2000 mg de sodio) por día. La suplementación de vitaminas y minerales en forma sistemática no parece tener beneficios en pacientes diabéticos sin deficiencia.

En pacientes con complicaciones como la gastroparesia diabética, se recomienda la administración de pequeñas cantidades de comida cada 2 a 3 horas, las cuales deben tener una baja cantidad de grasas y fibra soluble, pues se asocian a un entolecimiento en el vaciamiento gástrico.

En pacientes con nefropatía asociada, al disminuir el filtrado glomerular se indica la limitación de proteínas entre 0.6 a 0.8 g/kg/día, no recomendándose un aporte inferior por la posibilidad de inducir un balance nitrogenado negativo. Si se presenta síndrome nefrótico se deberá añadir la cantidad de proteínas que se estén perdiendo por la orina. Se limita la ingesta de ciertos minerales como fósforo y potasio.

## Educación y diabetes: Automanejo, educación y soporte

**Prof. Dr. Luis Fabian Ruschel** Diabetología. Encargado Regional - Programa de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Director de Posgrado - Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Itapúa. Presidente Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis

Para abordar este tema y de acuerdo a lo descrito en estudios epidemiológicos, nos vemos obligados a considerar tres importantes hechos:

1. Existe un número creciente de casos en riesgo,
2. Un porcentaje alto de los casos, no están diagnosticados y
3. La efectividad del tratamiento es insuficiente.

La evidencia latinoamericana y mundial en distintos trabajos es categórica y abundante; demuestra que la educación logra reducción de parámetros metabólicos, mayor y mejor adherencia al tratamiento, con la subsecuente mejora en la calidad de vida de pacientes y núcleo familiar. El eje clave de éste logro es la buena comunicación del equipo de salud con el paciente, puesto que el sólo hecho de que el paciente conozca lo que es un estilo de vida saludable, no es necesariamente sinónimo de adopción del mismo.

Nuestros pacientes que padecen de esta enfermedad crónica requieren más que solamente transmisión de conocimientos, necesitan apoyo continuo para el control de su enfermedad y esto se logra solamente estableciendo un fluido puente de comunicación, que desarrolle capacidad de autoaprendizaje y mejoras continuas de por vida. Las barreras para la educación diabetológica son aquellas propias del paciente; pero también las atribuibles al sistema de salud, que continua de acuerdo a modelos tradicionales de educación que no satisfacen las necesidades actuales; modelo donde persisten conceptos "para poder enseñar se debe ser experto en el tema", "para transmitir los conocimientos sólo basta con hablar ampliamente sobre el tema"; se le suma, además, la falta de evaluación de efectividad del proceso, y la falta de ajustes según las necesidades actuales de los "discentes".

En respuesta a estas deficiencias, existe un nuevo modelo ("Nueva Escuela"), basado en el modelo didáctico "crítico", que cimienta sus acciones en aspectos pedagógicos, psicológicos y sociales, preparación teórica del que enseña, educación centrada en el paciente y participación activa del mismo; buscando autonomía y aprendizaje significativo. Se trata pues de un modelo interdisciplinario, donde además un otro que consiste en ofrecer programas educativos adaptados y adecuados que tomen en cuenta la cultura y costumbres de los pacientes.

La evidencia es clara, las guías ALAD mencionan: La educación debe ser un componente fundamental del manejo de la diabetes durante toda la vida del paciente. (Recomendación B). Se deben buscar incentivos para evitar la deserción con el fin de maximizar el efecto de la intervención educativa. (Recomendación B).

Guías ADA, NICE y Guía Española: A los pacientes y/o cuidadores de personas con diabetes se les debe ofrecer educación estructurada desde el momento del diagnóstico y después de forma continuada en función a sus necesidades regularmente revisadas.

De esta forma queda claro que se debe fomentar la participación del paciente abordando creencias, aspectos psicosociales, habilidades, preferencias, objetivos del paciente e ir incorporando estrategias conductuales; además, cualquier programa de educación sanitaria debe incorporar: Información sobre la enfermedad, alimentación, ejercicio, tratamiento, prevención de complicaciones agudas y crónicas, y autoanálisis.

Por último, un eje importante en la educación es sin duda educar en el auto monitoreo en el hogar, estrategia que le permite al paciente conocer, escuchar y aprender a interpretar las señales de su cuerpo que interactúa con la enfermedad; este auto monitoreo consiste además en el testeo rutinario de los niveles de glucemia y, de ser necesario, testeo de cuerpos cetónicos en orina, ambos fundamentales pues permiten:

- 1- Obtener la información exacta del control de glucemia en relación con: plan de alimentación, medicamentos y ejercicio.
- 2- Identificación de picos o caídas de niveles glucémicos.
- 3- El paciente comenzará a hacerse cargo de su diabetes.
- 4- Pacientes estables mejoran física y emocionalmente. Único

método válido para saber si todo va bien.

5- El monitoreo no necesita ayuda de nadie. Puede efectuarse en forma discreta en la oficina, escuela, hogar, avión, tren, fiesta, etc.

Las guías ALAD destacan en relación al automonitoreo que:

1- En personas con DM 2 que no requieren insulina, se recomienda el control glucémico, cuando están iniciando o ajustando la medicación, cuando se presentan situaciones intercurrentes que puedan descompensar el control glucémico, y cuando deseen entender mejor los factores asociados con las oscilaciones de su glucemia.

2- En pacientes con DM 2 no usuarios de insulina y con situaciones especiales, el automonitoreo glucémico es recomendable.

3- En pacientes con DM2 usuarios de insulina, el automonitoreo es una parte esencial en el tratamiento de su enfermedad y debe emplearse.

4- La frecuencia e intensidad del autocontrol debe estar relacionada con la progresión en el tratamiento de la DM2 y la situación clínica particular del paciente.

5- La educación en autocontrol es parte fundamental del módulo de educación que requiere todo paciente con DM2.

“Será mejor que Ud. controle la diabetes y no que la diabetes lo controle a Ud.”

## Simposio: Tratamiento farmacológico de la diabetes

### ¿Metformina desde el diagnóstico?

**Dr. Rodrigo Espinoza Iturri.** Médico Endocrinólogo. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Endocrinología y Nutrición y de la Asociación Boliviana de Aterosclerosis (ASOBAT).

Hace aproximadamente 90 años que los derivados de la Galega *Officinalis* fueron descubiertos y utilizados para el control metabólico de los pacientes diabéticos, siendo la estrella de este escenario la metformina; hasta el momento la única biguanida que sobrevivió al tiempo, a los estudios y la historia de la diabetes a través de sus efectos farmacológicos y mecanismos fisiopatológicos aún en proceso de descubrimiento.

Podemos también mencionar nuevos posibles efectos y acciones de la metformina que están en estudio y que pueden expandir aún más su utilización. Son más de 50 años de utilización que reflejan su capacidad de reducir la glucemia, coadyuvar en el control de las comorbilidades en el paciente diabético, como la hipertensión arterial, dislipidemia, sobrepeso, y los beneficios en los pacientes con pre diabetes, TGA, GAA, y en las pacientes con SOP, problemas de fertilidad y ahora también en la lucha contra algunos tipos de cáncer y posiblemente un efecto antiaging.

Estudios como UKPDS, DPP, DPPS entre otros, demostraron la eficacia de la metformina en: prevención de la diabetes, en reducir puntos finales de control: como los eventos CV, mortalidad y complicaciones agudas y crónicas de la DM. Siendo la única droga que logra esos objetivos por encima de las sulfonilureas e insulinas.

El centro del mecanismo de acción de la metformina es la alteración del metabolismo energético de la célula, siendo que el efecto hipoglucemiante ocurre por inhibición de la gluconeogénesis hepática, opuesto a la acción del glucagón. La inhibición del complejo I mitocondrial resulta en defectos en AMPc y señalización de la proteína cinasa A en respuesta a la glucagón. La estimulación de la proteína cinasa activada 5'AMP confiere mayor sensibilidad a la insulina, principalmente por modulación del metabolismo lipídico.

Es también una droga con buena tolerancia, bajo porcentaje de efectos colaterales significativos, flexible en sus presentaciones, lo que facilita la adherencia, y sin restricciones de combinación con otras drogas hipoglucemiantes, logrando un sinergismo que favorece al paciente. Podemos añadir el bajo costo, la disponibilidad en toda Latinoamérica, y la cobertura de los diferentes seguros médicos, que colocan a la metformina como el medicamento de elección de primera línea en casi todos los pacientes.

Por último y no menos importante, nuevos hallazgos han sugerido mecanismos protectores de la metformina en la enfermedad renal diabética, así también al parecer la metformina moldea la plasticidad metabólica del tracto gastrointestinal al inducir alteraciones en la composición de la microbiota intestinal.

¿Metformina desde el diagnóstico? Siempre....

### Principales efectos metabólicos de la metformina:

• Hipoglucemiante	Disminución absorción carbohidratos
• Protector antidiabético	Protege célula Beta de la glucotoxicidad
• Antiobesidad	Disminución apetito, estimula secreción GLP1
• Antilipidémicos	Incremento esterificación de AGL e inhibe lipólisis
• Hepatoprotector	Disminuye la resistencia hepática a la insulina
• Cardioprotector	Mejoría del perfil lipídico

## Cuál es la segunda opción después de metformina y cuando intensificar el tratamiento?

**Dr. Javier M Saavedra Belmonte.** Endocrinología ginecológica. Miembro titular de la Sociedad Boliviana de Endocrinología. Cochabamba, Bolivia

La DM2, enfermedad metabólica poligénica y cardiovascular con múltiples alteraciones fisiopatológicas, donde la resistencia a la insulina (RI) en músculo e hígado y la falla de la célula beta representan el defecto central. La falla de la célula beta pancreática ocurre de manera temprana en los pacientes con DM2. Junto a la "triada" (músculo, hígado y falla célula beta) el tejido graso (acelera la lipólisis); tracto intestinal (deficiente acción INCRETINA); falla acción de células alfa pancreáticas (hiperglucagonemia); falla renal (mayor reabsorción de glucosa) y falla a nivel cerebral central. Juntos constituyen el "Octeto Supremo Fisiopatológico" que condiciona la terapéutica de enfoque múltiple, encaminada a revertir las alteraciones conocidas, que deben ser iniciadas de manera temprana para retardar/evitar llegar a la falla de la célula beta pancreática.

El tratamiento NO farmacológico es la base sobre la cual la educación del diabético debe primar: Alimentación adecuada en calidad y cantidad; Suficiente hidratación y actividad física cotidiana debe, el paciente, asumir como parte de su régimen de vida.

El tratamiento farmacológico debe instituirse desde el principio. La metformina (MTF) debe iniciarse desde el momento del diagnóstico de DM. Es efectiva, de bajo costo, segura y actúa contra la falla principal fisiopatológica: la RI.

"Cuál es la segunda opción **después** de metformina???... "Cuál es la segunda opción **junto** a metformina"

**Régimen de vida adecuado:** alimentación + hidratación + ejercicio físico + **metformina**... es parte de su educación diabetológica: Automonitoreo glucémico y de laboratorio + detección temprana de las complicaciones crónicas.

<b>MONOTERAPIA</b>	<b>METFORMINA</b>	<b>REGIMEN DE VIDA</b>
<b>Eficacia</b>	<b>Alta</b>	<b>+</b>
<b>Riesgo hipoglucemia</b>	<b>Bajo</b>	<b>+</b>
<b>Peso</b>	<b>Neutro/pérdida</b>	<b>+</b>
<b>Efectos colaterales</b>	<b>Gastro intestinales/acidosis láctica</b>	<b>+</b>
<b>Costo</b>	<b>Bajo</b>	<b>+</b>

Si en 3 meses no se consigue el nivel de HbA1c (<6.5-7.0%) pasar a terapia combinada (NO existe una preferencia y depende de factores del paciente, de la enfermedad o ambos) Regimen de vida + metformina

<b>Combinada</b>	<b>SU</b>	<b>TZD</b>	<b>DPP4-i</b>	<b>SGLT-2i</b>	<b>GLP-1 ra</b>	<b>Insulina basal</b>
<b>Eficacia</b>	<b>alta</b>	<b>alta</b>	<b>media</b>	<b>media</b>	<b>alta</b>	<b>mas alta</b>
<b>Riesgo hipoglicemia</b>	<b>media</b>	<b>baja</b>	<b>baja</b>	<b>baja</b>	<b>baja</b>	<b>alta</b>
<b>Peso</b>	<b>gana</b>	<b>gana</b>	<b>neutro</b>	<b>baja</b>	<b>baja</b>	<b>gana</b>
<b>Efectos colaterales</b>	<b>hipogluglucemia</b>	<b>edema, ICC, fracturas</b>	<b>raro</b>	<b>genito urinario, fracturas</b>	<b>gastro intestinales</b>	<b>hipoglucemia</b>
<b>Costos</b>	<b>bajo</b>	<b>bajo</b>	<b>alto</b>	<b>alto</b>	<b>alto</b>	<b>alto</b>

Permiso Inzuchi et col. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment (Diabetes Care vol40,Suppl 1, enero 2017)*

## Futuro de las Tiazolinedionas

**Prof. Dr. Lucio Criado.** Médico Clínico. Profesor de posgrado de Diabetes y Metabolismo. Universidad Católica Argentina. Vicepresidente Sociedad Argentina de Medicina. Magister en Farmacopolítica

Las tiazolinedionas (TZD) fueron introducidas a fines de los 90 como drogas antidiabéticas orales que mejoraban la sensibilidad a la insulina y reducían la hiperinsulinemia. En esa época solo existía la metformina, sulfonilureas, acabose y/o insulina para el tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes. La reducción de la resistencia a la insulina, que está asociada con la aterosclerosis ha sido considerada potencialmente como factor de riesgo de infarto de miocardio y accidente vascular cerebral estando estrechamente asociada al Síndrome Metabólico. Este fenómeno fisiopatológico, detectable incluso antes de la aparición de la diabetes, se encuentra en individuos con obesidad, aumento del IMC, sedentarismo con hipertensión arterial, dislipidemia.

En la reducción de la hiperglucemia, las TZD han demostrado tener una eficacia similar a la de metformina. Las guías de la ADA y EASD las consideran de segunda elección en combinación con metformina, sulfas, inhibidores de DPP-4, AGLp1, ISGLT2 o con insulina, luego de la metformina.

En algunos pacientes susceptibles, las glitazonas pueden producir ganancia ponderal, edema maleolar, anemia dilucional, y mayor riesgo de fracturas distales (mujeres posmenopáusicas). Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva Grado III/IV.

La publicación del controvertido metaanálisis de Nissen en 2007 dejó fuera de mercado a la rosiglitazona, por las severas limitaciones en su prescripción y años después en el 2013 la FDA se retractó liberando el Black-box, pero ésta no logró recuperar la imagen previa, dejando en carrera solo a la pioglitazona.

La pioglitazona, además de reducir la hiperglucemia, tiene otros efectos beneficiosos para el paciente diabético. La pioglitazona modifica favorablemente el perfil lipídico, disminuyendo los triglicéridos (15%-20%), aumentando el colesterol-HDL (10%-20%), sin modificar el colesterol-LDL, y disminuyendo la presión arterial y la microalbuminuria. Otros efectos previsiblemente favorables son la reducción de diferentes marcadores de inflamación, de la coagulación/ fibrinólisis y de la aterosclerosis, y un mejor acondicionamiento del miocardio y del cerebro frente a la isquemia. El estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events) fue diseñado para evaluar si pioglitazona era capaz de disminuir la morbimortalidad cardiovascular frente a otra estrategia terapéutica sin este fármaco, en una población de más de 5,000 pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo cardiovascular, muchos de los cuales tenían historia de enfermedad macrovascular previa. No se pudo demostrar después de 3 años un beneficio en la variable principal con pioglitazona (19.7% frente a 21,7%; hazard ratio [HR] = 0.90, [IC] del 95% 0.80-1.02, p = 0.095), pero se observó una reducción en una variable secundaria principal compuesta (mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral no fatal; 11.6% frente a 13.6%; HR = 0.84, IC 95% 0.72-0.98, p = 0.027). En el estudio CHICAGO (Carotid intima-media thickness in Atherosclerosis using pioglitazone), en el que se incluyeron 462

pacientes con DM tipo 2, muchos de ellos sin historia de enfermedad cardiovascular previa, pioglitazona demostró, después de 18 meses, una menor progresión del engrosamiento de la intima-media de la arteria carótida frente a glimepirida. El PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation), por medio de eco-endovascular, confirmó un enlentecimiento con pioglitazona, después de 18 meses, en el incremento del volumen de la placa de ateroma frente a glimepirida. Estos estudios sugieren ventajas de pioglitazona en la prevención de la enfermedad CV en pacientes con DM 2.

En febrero del 2016 Kernan & cols publica en NEJM "Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack" donde 3,136 pacientes en dos ramas pioglitazona 30 vs placebo, seguidos 4 años mostró reducción del 20% de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. En la misma publicación aclaran que es necesario dar por 3

años tratamiento a 100 pacientes para evitar 3 IAM o ictus y que podrían en igual período sucederse 2 internaciones por fracturas. Más recientemente K. Cusi (Diabetes Care) ha publicado "Pioglitazone for the Treatment of NASH in Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus", con resultados muy promisorios en NASH y prediabetes, recolocando la mirada sobre las TZD.

Otra gran virtud que tiene las TZD es que siendo fármacos que sus patentes han vencido hace años, su costo es bastante más bajo que los nuevos fármacos hipoglucemiantes oral y su potencia sobre HbA1c es mayor que las IDPP4 y ISGLT2.

En conclusión las TZD todavía tienen mucho para ofrecer a nuestros pacientes y considero que el perfil terapéutico adecuado está en las etapas precoces de hígado graso-NASH y prediabetes donde pueden mostrar los mejores resultados.

## Nuevos antidiabéticos orales: Pros y contras

**Prof. Dr. Ivan Dario Sierra Ariza PhD.** Médico especialista en Diabetes y Nutrición. Expresidente de la Asociación Colombiana de Obesidad. Expresidente de la SOLAT. Expresidente de la ALAD. Director Ejecutivo de la SOLAT

Para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 (DM) disponemos actualmente de:

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

Hasta hace una década como hipoglucemiantes orales disponíamos de: Sulfonilureas y metiglinidas, en la familia de antihiperoglucemiantes la metformina, inhibidores de las alfa glucosidasas intestinales (acarbosa) y tiazolidindionas (pioglitazona) e insulinas humanas convencionales (rápida, intermedia y mezclas). En la última década se han agregado los incretinomiméticos, los inhibidores del transporte de sodio glucosa a nivel renal y análogos de la insulina.

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

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

### Incretinas

En este grupo hay dos familias: Análogos o agonistas de GLP1 e inhibidores de DPP4.

### Efecto incretina

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

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

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

Actualmente disponemos de los siguientes análogos y agonistas de GLP1:

Exenatide, Exenatide de acción prolongada, Liraglutide, Lixisenatide, Albiglutide y Taspoglutide. Los cuatro (4) primeros están en el mercado de casi todos los países de Latinoamérica, se utilizan por vía subcutánea y una de las limitante importante para su uso ha sido su alto costo.

Dentro de los inhibidores de DPP4 tenemos:

Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Alogliptina. Los cuatro (4) primeros están en casi todos los países de Latinoamérica, se toman por vía oral y su costo es mucho menor que los análogos o agonistas de GLP1, lo cual ha determinado un aumento en su utilización.

### Inhibidores del transporte tubular de glucosa y sodio a nivel renal

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

Existen actualmente los siguientes inhibidores de SGLT2: Dapagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina, Ipragliflozina, Sergliflozina, Remogliflozina. Las tres (3) primeras ya están en el mercado de la mayoría de los países de Latinoamérica.

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

Preocupaciones: Poliuria - Alteraciones electrolíticas - Infecciones bacterianas genitourinarias - Infecciones genitales por hongos - Amputaciones - Neoplasias malignas. Lo más reciente es el aumento de amputaciones en los pacientes con tomaron canagliflozina en el estudio CANVAS.

**PREBICTAL®**  
pregabalina 50-75-150 mg

**50mg**  
**75mg**  
**150mg**

PARA VOLVER A SENTIR LAS  
COSAS BUENAS DE LA VIDA  
Y PARAR EL DOLOR ...

## Simposio de mediodía: Diabetes gestacional

### Manejo de la paciente con diabetes gestacional

**Prof. Dra. Marina Inés Curriá.** Jefa del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes. Hospital Británico de Buenos Aires. Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología, UBA. Subsección H.B. Directora Curso Superior de Posgrado en Diabetes y Metabolismo, Universidad Católica Argentina. Directora Posgrado Universitario Lípidos y Síndrome Metabólico, Universidad Católica Argentina. Directora Posgrado Universitario Manejo Integral de la Obesidad, Universidad Católica Argentina

Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional (DG) de acuerdo a las Guías de ALAD 2016/NICE 2015 son: Edad > 30 años, glucemia en ayunas > 85 mg/dL, estados de insulinoresistencia previo al embarazo, macrosomía previa, DG en embarazos anteriores, obesidad (IMC >30), antecedentes familiares de primer grado de diabetes y grupo étnico de alta prevalencia. Los cinco últimos citados son los de mayor riesgo e impacto. Una vez realizado el diagnóstico, se debe solicitar función tiroidea y laboratorio de lípidos. El seguimiento de la paciente junto con el control clínico habitual de PA y datos antropométricos de la madre y el feto, debe ser realizado con fructosamina y/o HbA1c, cetonuria y automonitoreos de glucemia capilar.

Los objetivos del control según glucemia capilar dispuestos en las Guías ALAD 2016/ NICE 2015 son: glucemia en ayunas 70 a 90 mg/dL, glucemia precomidas 70 a 100 mg/dL, glucemia 1 h posprandial 85 a 140 mg/dL y glucemia 2 hs posprandial 80 a 120 mg/dL. No obstante el objetivo fundamental es evitar hipoglucemias. La frecuencia y esquema del automonitoreo glucémico depende de la severidad de la alteración. El control de cetonas se realiza con una frecuencia semanal en la primera orina de la mañana a fin de evaluar cetosis de ayuno. Si fuese positivo, modificar el plan alimentario. Se recomienda también cuando la glucemia es  $\geq 200$  mg/dL o cuando la paciente presenta descenso de peso. Respecto al pedido de laboratorio de HbA1c vs fructosamina, ambas son útiles. Fructosamina evalúa períodos más cortos y deben considerarse variaciones en la concentración de albúmina; HbA1c es útil para evaluar períodos más largos pero deben observarse condiciones que puedan modificar la vida media del glóbulo rojo, variantes de Hb, anemias etc. Para A1c utilizar metodologías estandarizadas NGSP y tener en cuenta que en la actualidad todavía faltan valores de corte en el embarazo. De todas maneras el objetivo general que se plantea es: Fructosamina cada 3 semanas: < 280  $\mu$ mol/L y HbA1c mensual: < 6,5%. La Position statement of the American Diabetes Association sugiere la medición simultánea de Hb A1c y fructosamina para obtener más información ya que ambas se complementan.

La ganancia ponderal adecuada, depende del peso con el cual la paciente comienza el embarazo. No es conveniente el descenso durante el embarazo, ni siquiera en las mujeres obesas. En adolescentes normopeso se recomienda el aumento de hasta 16 Kg. Si el incremento de peso es mayor a 500 g en una semana en la segunda mitad del embarazo buscar patología asociada. Curva de peso: 1er trimestre hasta 1kg/mes; 2 y 3er trimestres < 400 g/semana.

El tratamiento no farmacológico debe contemplar: 1) educación diabetológica, 2) plan alimentario saludable y personalizado y 3) actividad física.

El tratamiento farmacológico de elección es la insulinoterapia con insulinas humanas: NPH y/o cristalina. El análogo ultralento aprobado en embarazo es la insulina detemir, los análogos ultrarápidos también pueden usarse en el embarazo. Una forma de iniciar la insulinoterapia es cuando las glucemias en ayunas son > 90 mg/dL y/o las glucemias posprandiales (2hs) > 120 mg/dL. La insulina basal se calcula en 0.1 a 0.3 U/kg peso actual y la rápida o ultrarápida según esquema personalizado. Diversos estudios publicados sostienen la eficacia y seguridad de la metformina (embarazo categoría B por FDA) y la glibenclamida (embarazo categoría B por FDA) para el tratamiento de la DG. Sin embargo la evidencia demuestra que ambas drogas atraviesan la placenta y no existen al día de hoy datos de seguridad a largo plazo. Por lo tanto, sólo deberían ser usadas si el potencial beneficio para la madre justifica el riesgo para el feto.

### Diabetes mellitus gestacional - Importancia de un programa de detección

**Dr. Derek Barragán Bauer** Médico endocrinólogo. Expresidente de la Sociedad Boliviana de Endocrinología

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a los hidratos de carbono que se produce durante el segundo y tercer trimestre del embarazo y que lleva a un grado variable de hiperglucemia. La DMG lleva a consecuencias negativas en el embarazo tanto para la madre como el producto como el incremento de cesáreas, distocia de hombro, macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal. Además, constituye un factor de riesgo para desarrollar DM 2 en la mujer y aumento de riesgo cardiovascular.

Existen varios criterios para el diagnóstico de la DMG, la ALAD establece los siguientes criterios para el diagnóstico de la DMG: Glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL en 2 días diferentes (en el curso de la misma semana) y/o glucemia a las 2 horas post estímulo de glucosa (75 g de glucosa anhidra) mayor o igual a 140 mg/dL. Este criterio difiere del emitido el año 2010 por el International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) que ha establecido luego del estudio HAPO (Hyperglycemia and SAdverse Pregnancy Outcomes) valores de corte de glucemia en ayunas entre 92 y 125 mg/dL, glucemia 1 h post carga 75 g > 180 mg/dL y glucemia 2 h post carga de 75 g entre 153 y 199 mg/dL que fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud. La ALAD, no ha adoptado este nuevo criterio pues los puntos de corte son de alguna manera arbitrarios y los efectos deletéreos en el embarazo siguen una relación lineal, además, el utilizarlos aumenta la incidencia de la DMG hasta en 100% en algunos países.

Actualmente está en curso un estudio latinoamericano de detección de DMG y evaluación de los resultados del embarazo para definir los puntos de corte para Latinoamérica. La DMG puede ser prevenida con cambios de estilo de vida tempranos en el embarazo en mujeres obesas. La detección de DMG debe realizarse en todas las mujeres embarazadas, especialmente en aquellas con factores de riesgo: obesidad, edad avanzada, antecedentes previos de DMG, antecedentes de DM2 en la familia. La detección no es diferente en centros de atención obstétrica o de atención primaria y debe estar incluida en la evaluación pre natal rutinaria. Toda paciente con DMG debe ser evaluada por el servicio de diabetes del hospital e iniciar control terapéutico de estilo de vida inmediatamente del diagnóstico

**COLMIBE**  
atorvastatina + ezetimibe

Biodisponibilidad Comprobada

LA ASOCIACIÓN SUPERIOR PARA REDUCIR EL COLESTEROL en 1 solo comprimido.

20 mg/10 mg  
10 mg/10 mg

TECNOFARMA

## Simposio: Insulinoterapia

### Insulinización temprana: Cuando y como indicarla

**Dra. Isabel Eliana Cárdenas** Médica especializada en Medicina Interna y Endocrinología. Presidente de la Sociedad Paceña de Endocrinología. Miembro Titular de ASOBAT

La insulinoterapia basal es uno de los más potentes tratamientos para el manejo de la glicemia, sin embargo, a pesar de la evidencia de que el inicio temprano de la insulina en el tratamiento de la diabetes (DM) puede reducir el riesgo de complicaciones, incluyendo los eventos cardiovasculares (CV), aún existen barreras para su implementación.

La inercia clínica entre los médicos, y el rechazo a la insulina de parte de los pacientes son los dos mayores problemas a la hora de iniciarla o intensificar el tratamiento. Algunos estudios demuestran que la insulina es frecuentemente iniciada solo después de varias pruebas con anti-diabéticos orales y en un punto en el que los niveles de HbA1c exceden significativamente las recomendaciones de las guías.

La progresión paso a paso de los cambios terapéuticos sugeridos en las guías toma mucho más tiempo del recomendado, considerando a la insulina como la última opción. Para cuando la insulina se inicia, las complicaciones ya se han presentado.

La insulina reduce la demanda secretoria excesiva de las células beta, es antiinflamatoria, tiene efectos antiapoptóticos y su uso resulta en la recuperación de la función de las células beta.

Cuando el tratamiento con insulina y metformina fue comparado con el uso de 3 agentes orales, se mostró un mejor control de la DM en el primer esquema, con menos hipoglicemia y menor ganancia de peso.

El uso de insulina es considerada tratamiento inicial en pacientes con rasgos clínicos de catabolismo (pérdida de peso), en pacientes con glicemia de ayuno mayor a 250 mg/dL, presencia de cetonuria o cetoacidosis, HbA1c > 10%, glicemia aleatoria mayor a 300 mg/dL, mujeres con diabetes gestacional no controladas con dieta, y pacientes quienes, después de una discusión de opciones terapéuticas, desean usar insulina como tratamiento inicial. Sin embargo, la sugerencia actual en las guías de la ADA y AACE es iniciar insulina si el paciente con más de 3 meses de tratamiento tiene una HbA1c > 7,5%.

Los médicos rechazan el inicio de insulina a pesar del mal control metabólico por miedo a la hipoglicemia, a la ganancia de peso y a la mala percepción de aumento de la enfermedad CV. Los pacientes rechazan el tratamiento por miedo a las agujas, a la progresión de la enfermedad, a la lesión ocular y la creencia de que es un signo de falla del tratamiento o de enfermedad más severa.

Debe considerarse la HbA1c objetivo de cada paciente y cuán lejos de su meta está antes del inicio de la insulina basal, y si el paciente está recibiendo sulfonilúreas se sugiere suspenderlas.

La forma más frecuente de uso en insulina basal es antes de dormir, iniciando con una dosis de 5 a 10 U o 0.2 a 0.3 U/kg, y titular cada 3 a 7 días hasta obtener la glicemia de ayuno adecuada. La recomendación es usarla siempre a la misma hora. En relación a la selección de insulina, puede usarse NPH, premezcladas o análogos de acción prolongada, incluyendo las nuevas insulinas U300 o Degludec.

La insulina NPH sigue siendo una buena opción a pesar de presentar más riesgo de hipoglicemia por el pico de acción a las 6 a 8 horas de uso. Está indicada en pacientes jóvenes, que no tienen riesgo aumentado de hipoglicemia, sin presencia de complicaciones secundarias en especial CV, que manejan bien los horarios de comida y el ajuste relacionado al ejercicio.

Los análogos de insulina (glargina y degludec) tienen una vida media más estable, menos riesgo de hipoglicemia y de aumento de peso, sin embargo no están disponibles en todas las ciudades o poblaciones más pequeñas, y su costo es mucho mayor, llegando a cuadruplicarse o quintuplicarse en nuestro medio. En relación a las nuevas insulinas basales, U300 y Degludec, su mayor ventaja es su vida media prolongada, y el hecho de poder usarlas a cualquier hora del día, sin perder su acción ni aumentar el riesgo de hipoglicemia. No están disponibles en nuestro país y su costo es mayor que el de los análogos de insulina, La mayor indicación es en pacientes que no pueden seguir un horario estricto de insulina (por ejemplo personal con turnos cambiantes

diurnos y nocturnos), o en quienes olvidan frecuentemente su administración.

En conclusión, la insulina se considera el agente más efectivo y potente en la regulación de la glicemia y normalización de la HbA1c. Su uso es necesario en la mayoría de los pacientes debido a la disminución de la función de las células beta en forma progresiva. Debe iniciarse en forma temprana, cuando el control glicémico excede las metas recomendadas y así evitar las complicaciones secundarias de la enfermedad.

El uso de NPH es efectivo y útil en la mayoría de los pacientes. Los análogos de insulina y las nuevas formulaciones de insulina de acción prolongada tienen ventajas en relación a la presencia de hipoglicemias y ganancia de peso, sin embargo su mayor desventaja sigue siendo el costo.

### Nuevos tipos de Insulina: ¿Como seleccionar al paciente y como utilizarlas?

**Prof. Ivan Dario Sierra Ariza M.D, Ph.D.** Médico especializado en Diabetes y Nutrición. Expresidente de la Asociación Colombiana de Obesidad. Expresidente de la SOLAT. Expresidente de la ALAD. Director Ejecutivo de la SOLAT

Este tema lo desarrollaremos en 4 ítems, a saber:

1. Insulinas convencionales
2. Insulinas análogas de acción rápida
3. Insulinas análogas de acción prolongada
4. Indicaciones de insulinas análogas

#### Insulinas Convencionales

Actualmente disponemos de insulina humana obtenida por ingeniería genética en frascos de 10 mL con una concentración de 100 unidades por mL, es decir; en total el frasco contiene 1000 unidades, esta presentación es para utilizar con jeringas desechables y cartuchos de 3 mL con una concentración de 100 U por mL, es decir 300 U por cartucho para ser utilizado con plumas. Las Insulinas convencionales que se consiguen en nuestro medio se clasifican según su acción en Rápida (R) e Intermedia (N) y que aplicadas en el tejido celular subcutáneo la de acción rápida tarda entre ½ y 1 h en comenzar a actuar, tiene un pico máximo de acción entre las 2 y 4 h y su acción termina entre 6 y 8 h. La intermedia tarda entre 1 y 2 h en comenzar a actuar, tiene su máximo de acción entre 6 y 10 h y termina entre 12 y 24 h.

En nuestro medio las compañías que comercializan estas Insulinas básicamente son Lilly y Novo, para la de acción rápida Lilly acuño el nombre de Humulin R y Novo el de Novolin R o Actrapid y para las de acción intermedia Lilly registró el nombre de Humulin N y Novo el de Novolin N o Insultard. Es importante anotar que adicionalmente ambas compañías comercializan presentaciones en frascos y cartuchos de mezclas de acción intermedia y rápida y la más utilizada en nuestros países de América Latina es la 70/30 (70 de acción intermedia con 30 de rápida) con los nombres de Humulin 70/30 y Mixtard 70/30.

#### Insulinas Análogas de acción rápida

Existen análogos de acción rápida y de acción prolongada, tres laboratorios comercializan estas insulinas: Lilly produce un análogo de acción rápida que es la Insulina Lispro y cuyo nombre comercial es Humalog está en frasco y cartuchos. Novo produce un análogo de acción rápida que es la Insulina Aspartato, cuyo nombre comercial es Novorapid en frasco, cartuchos y plumas desechables (Flexpen), tiene análogos de acción prolongada denominada Detemir y cuyo nombre comercial es Levemir viene también en plumas desechables (Flexpen), también comercializa una mezcla de acción ultrarápida Insulina aspártica 30% más insulina aspártica protaminizada y comercialmente se la conoce con el nombre de NovoMix 30. Sanofi produce un análogo de acción rápida que es la Insulina Glulisina, cuyo nombre comercial es Apidra en frasco, cartuchos y plumas desechables (SoloStar), tiene análogos de acción prolongada la Glargina con nombre comercial de Lantus viene también en plumas desechables (SoloStar).

Los análogos de acción rápida, aplicados en el tejido celular subcutáneo comienzan a actuar muy rápido en promedio a los 15 minutos, su máximo de acción alcanzan entre 1 y 2 h y terminan de actuar a las 4 h.

### Análogos de acción prolongada

Los análogos de acción prolongada tienen algunas diferencias, la insulina Glargina aplicada en el tejido celular subcutáneo comienza a actuar dos horas después, no tiene picos máximo de acción y dura 24 h, la insulina Detemir dura un poco menos unas 18 h, aunque en el 50% de los pacientes cubre las 24 h y la insulina Degludec dura 42 horas.

La obtención de insulina Glargina se logra sustituyendo la aspargina de la posición 21 de la cadena A de la insulina por Glicina y adicionando 2 moléculas de arginina en el grupo amino terminal de la cadena B. La obtención de insulina Detemir se logra adicionando ácido mirístico a la lisina de la posición 29 de la cadena B de la insulina. La obtención de insulina Degludec se logra adicionando Hexadecanodiol-y-L-Glu a la lisina de la posición 29 de la cadena B de la insulina.

Con Glargina y Detemir o Degludec al no tener picos máximo de acción, el riesgo de hipoglucemia es mucho menor que con la insulina N (NPH) y esta quizás sea una de las grandes ventajas de estas insulinas análogas de acción prolongada, hay que anotar que con la insulina degludec hay mayor flexibilidad en la aplicación durante el día.

### Indicaciones de insulinas análogas

Los análogos de acción rápida son fundamentales para utilizar en pacientes con hiperglucemia después de comer (hiperglucemia posprandial) a pesar que están utilizando insulinas de acción rápida. Los análogos de acción prolongada son para utilizar en pacientes que con Insulina N hace hipoglucemia durante el día y/o la noche

Es muy importante tener en cuenta que todo paciente que utiliza insulina debe estar en Autocontrol Glucémico.

## Insulinorresistencia en los estados hiperandrogénicos de la mujer

**Prof. Dra. Marina Inés Curriá.** Jefa del Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes. Hospital Británico de Buenos Aires. Directora de la Carrera de Médico Especialista en Endocrinología, UBA. Subsede H.B. Directora Curso Superior de Posgrado en Diabetes y Metabolismo, Universidad Católica Argentina. Directora Posgrado Universitario Lípidos y Síndrome Metabólico, Universidad Católica Argentina. Directora Posgrado Universitario Manejo Integral de la Obesidad, Universidad Católica Argentina

La Insulinorresistencia (IR) se caracteriza por la incapacidad de una concentración determinada de insulina (endógena o exógena) de incrementar la utilización celular de glucosa. La hiperinsulinemia compensadora predispone a complicaciones cardiovasculares y también en otros tejidos del organismo. Si bien los mecanismos íntimos involucrados en la causa de la IR no están bien establecidos, tanto factores genéticos, epigenéticos como ambientales contribuirían al desarrollo de la misma. Entre los aspectos moleculares propuestos se ha demostrado que existe un defecto genético a nivel posreceptor que afecta la fosforilación del receptor de la insulina.

Se han descrito varias formas clínicas de IR, entre ellas algunas asociadas a estados de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico en la mujer. Los Síndromes Hiperandrogénicos se definen como: "Conjunto de signos y síntomas dados por la manifestación clínica del exceso de andrógenos en la mujer". El 70 % de los estados hiperandrogénicos corresponden al Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), entre el 3 y 5% a tumores de ovario y suprarrenal, y el resto a situaciones funcionales: hipotiroidismo, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hipercortecosis e hiperplasia adrenal no clásica.

La IR cumple un rol fundamental en la fisiopatología del SOP, ya que además junto con la hiperinsulinemia compensadora puede contribuir a aumentar la síntesis de andrógenos, a través de varios mecanismos directos e indirectos. Por otro lado, la IR por sí misma, genera en el hígado, disminución de la síntesis de la proteína transportadora de andrógenos. Esto provoca el aumento de la fracción libre de andrógeno en la circulación y por lo tanto mayor exposición a las células blanco, con el consecuente impacto clínico para la mujer.

El diagnóstico de SOP según el Consenso de 2003: Rotterdam (ESHRE/ASRM) indica observar 2 de 3 criterios:

- 1- Oligo y/o anovulación (oligomenorrea)
- 2- Signos de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico (hirsutismo, acné y/o alopecia)
- 3- Ovarios poliquísticos

Excluyendo otras patologías (hiperplasia suprarrenal congénita tardía, síndrome de Cushing, tumores secretantes de andrógenos).

La IR no es diagnóstico de SOP, sin embargo está fuertemente asociada a muchos fenotipos de este síndrome. Por lo tanto el SOP es actualmente reconocido por la ADA como un factor de riesgo para desarrollar Intolerancia a los hidratos de carbono y diabetes tipo2. En consecuencia, la importancia de su detección radica en la prevención de la morbilidad metabólica y cardiovascular. El diagnóstico de IR en los estados hiperandrogénicos es fundamentalmente clínico a través de las variables del Síndrome Metabólico. El dosaje de insulinemia no es confiable dada su variabilidad analítica intraindividual, por lo que la muestra debería ser tomada bajo condiciones estrictas que en la práctica no se cumplen. Así ocurre entonces para el valor HOMA. La PTOG es la prueba universal aceptada en la evaluación de toda paciente con SOP.

Los fármacos insulinosensibilizadores: metformina y TZD tienen un rol destacado en el tratamiento, sin embargo los cambios de estilo de vida: alimentación saludable y actividad física regular son las medidas más efectivas para controlar el riesgo cardiometabólico en los estados de IR asociados al hiperandrogenismo de la mujer.

## Hiperglucemia en el paciente internado

**Prof. Dr. Roberto Reussi.** Director de la Carrera de Médico especialista en Medicina Interna-Clinica Médica SMIBA - AMA, Buenos Aires, Argentina; Vicepresidente de la Asociación Médica Argentina; Expresidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires.

**Dr. Florencio Olmos.** Presidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires; Médico Internista; Fellow Honorario del American College of Physicians.

La hiperglucemia en el paciente internado es un problema común, infravalorado, serio y costoso. Es la comorbilidad más importante del medio institucional y se presenta en promedio en el 33% de los pacientes, tanto diabéticos como no diabéticos, en áreas críticas como internación general. Esta cifra es mayor para la patología coronaria (45%) y llega al 80% en los casos de cirugía cardiovascular.

Según ADA y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) se considera hiperglucemia en internación a valores de 140 mg/dL en ayunas o 180 mg/dL tomado al azar. Es importante por la frecuencia de esta patología tener un registro de la glucemia en ayunas de todo paciente internado. El porqué esta condición aumenta la morbilidad, mortalidad y estadía hospitalaria no es claro, pero el hecho es que los valores de glucosa por encima de lo normal producen cambios metabólicos e inflamatorios responsables de una mayor morbimortalidad.

Los trabajos prospectivos muestran que al bajar los niveles de glucosa con el uso de insulina no solo mejoran los parámetros clínicos sino que bajan la morbimortalidad. Lo que está discutido es a qué valores se debe llegar con la glucemia, ya que cifras cercanas a la normalidad (80/110 mg/dL) no solo no dan mejores resultados sino que aumentan la mortalidad.

La fisiopatología es una típica respuesta adaptativa neuroendócrina al estrés con dos componentes: aumento de las hormonas de contrarregulación (glucagón, somatostatina, catecolaminas, corticoides); y liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF, Interleuquina 1.6). El resultado final es la hiperglucemia con aumento de la glucemia intracelular, que actúa como un tóxico por varios mecanismos: 1) efecto citotóxico por producción de radicales libres del oxígeno, 2) tendencia protrombótica, 3) disminución de la respuesta inmune, 4) respuesta inflamatoria sistémica.

La administración de insulina por vía endovenosa o subcutánea logra revertir todos estos fenómenos al bajar los niveles de glucosa intracelular. En pacientes en áreas críticas es recomendable comenzar con insulina endovenosa cuando la glucemia excede 180 mg/dL para mantener los valores entre 140/180 mg/dL. Siempre, evitar valores menores a 110 y mayores a 180 mg/dL. En la internación general es indicado valores de 140 mg/dL antes de las comidas y evitar niveles al azar mayores a 180 mg/dL. Esto se obtiene con insulina basal, prandial y correcciones.

Se considera hipoglucemia a valores menores de 70 mg/dL e hipoglucemia severa menos de 40 mg/dL. Para evitar estos episodios se debe reevaluar la dosis de insulina cuando los valores llegan a 100 mg/dL

Para concluir, debemos recordar que la hiperglucemia en el paciente internado es una condición frecuente y un marcador de mal pronóstico, por lo que recomendamos controlarla a aquellos con o sin antecedentes de diabetes. Debemos vigilarla en forma estricta cuando está por encima de 140 mg/dL e iniciar tratamiento con insulina cuando los valores superan los 180 mg/dL. La meta pareciera estar cercana a los 140 mg/dL. Es importante evitar los episodios de hipoglucemia (menor a 70 mg/dL), que son un marcador independiente de mortalidad.

## Simposio: Complicaciones crónicas de la diabetes

### Retinopatía diabética (RD)

**Dr. Fernando Murillo L.** Médico especializado en oftalmología. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Oftalmología

Esta entidad es una de las complicaciones más serias en los ojos secundaria a la diabetes mellitus (DM), pero no la única. Los síntomas pueden ser variables, pero comunmente se asocia con pérdida de visión súbita o gradual. El diagnóstico se lo realiza con un examen de fondo de ojo y en muchos casos con la ayuda de una tomografía de coherencia óptica.

La fisiopatología de esta enfermedad está relacionada al daño endotelial de los vasos más finos de la retina y a la pérdida de pericitos. Estos cambios resultan en áreas de poca perfusión (isquemia) y/o filtración de líquido subretinal. La isquemia retinal genera la producción de factores de crecimiento neovascular, hemorragias y pérdida de fotorreceptores en la retina.

La RD se clasifica de acuerdo a su severidad en proliferativa y no proliferativa. Los factores de riesgo adversos para la RD incluyen la duración de la DM, el mal control metabólico de la misma, el embarazo, la hipertensión arterial, el compromiso renal, la obesidad, el tabaquismo, las hiperlipidemias y la anemia.

De acuerdo a esta clasificación, el tratamiento de esta enfermedad se basa en la reducción de áreas isquémicas y de factores de crecimiento neovascular. Existen formas de tratamiento ambulatorio incluyendo la fotocoagulación con laser y la inyección intravitrea de inhibidores de proteínas de crecimiento neovascular. Los casos mas graves requieren de cirugía bajo anestesia general (vitrectomía). Se estima que el 40 % de diabéticos mayores de 40 años sufren de alguna forma de retinopatía diabética, incluyendo a un 8% de una forma severa de retinopatía diabética. La detección temprana con un examen de fondo de ojo anual es muy efectiva para evitar pérdida de visión en pacientes con DM.

### Nefropatía diabética e hipertensión, ¿Cuál es el mejor fármaco a elegir?

**Prof. Dr. Miguel Angel Falasco.** Medicina Interna. Jefe de Docencia e Investigación. Pasesidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA). Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT)

Existe una compleja relación entre la nefropatía diabética y la hipertensión: la nefropatía aumenta la hipertensión y esta deteriora el curso de la nefropatía. En Europa, la incidencia de nefropatía en DM 2 se ha incrementado mucho en los últimos 10 años con cifras alarmantes. También hay importante aumento en Latinoamérica. En virtud de esta problemática nos planteamos 5 interrogantes a resolver.

#### 1. ¿Por qué el control de la hipertensión arterial (HTA) es clave en evitar o desacelerar la nefropatía diabética?

En la HTA están involucrados varios mecanismos entre los que figuran la retención de sodio y agua, el aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático, la disminución de vasodilatadores endógenos derivados del endotelio, pero el mecanismo mas importante en el desarrollo de la nefropatía diabética es el aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, fundamentalmente por las potentes acciones de la angiotensina sobre el endotelio, donde estimula la generación de radicales libres, que originarán disfunción endotelial renal, estrés oxidativo, desarrollando un proceso inflamatorio que contribuye al crecimiento celular, proliferación, fibrosis y conducen finalmente al establecimiento de una gloméruloesclerosis. A su vez la angiotensina también provoca vasoconstricción, tanto de las arteriolas aferentes como de las eferentes afectando directamente a la excreción de sodio y bicarbonato lo que contribuye a la hipertensión glomerular y coestimula la síntesis de proteínas de la matriz extracelular por medio de la inducción del TGF- $\beta$ , todo esto lleva a que se pierdan proteínas, pérdida de nefronas funcionantes y desarrollo de nefropatía. Si a esto le sumamos las alteraciones hemodinámicas y metabólicas que acompañan a la diabetes que también van a derivar en un incremento

de la presión intraglomerular, condicionando una proliferación de matriz y celularidad mesangial, proteinuria y desarrollo de glomérulo esclerosis, ambos mecanismos son la base de la instalación de la nefropatía. Tomando estos elementos se ha podido observar que a mayor PA mayor deterioro de la función renal, pudiendo establecer entonces que el control de la HTA es clave en evitar o desacelerar la nefropatía diabética.

#### 2. ¿Cuál es el mejor fármaco para tratar la hipertensión en la nefropatía diabética?

Analizando las diferentes drogas antihipertensivas que disponemos en la actualidad como herramienta para el tratamiento de los pacientes hipertensos con DM se ha demostrado que los fármacos de primera elección por sus efectos sobre la presión, hemodinamia renal y proteinuria son los IECAs y ARAII debido a que enlentecen la tasa de declinación del filtrado glomerular y la progresión de la nefropatía, tienen un importante efecto antihipertensivo, aumentan la sensibilidad a la insulina (más estudiado con el captopril); sobre el endotelio provocan una disminución del crecimiento del músculo liso vascular y de la secreción de endotelina, aumentan la fibrinólisis y la liberación de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y las prostaciclina y uno de los mecanismos mas importantes que tienen estas drogas en la prevención de la nefropatía diabética es que en la DM se pierde el mecanismo de protección de vasoconstricción de la arteriola glomerular aferente generando un incremento de presión en el glomérulo y los IECAs o ARA II dilatan la arteriola eferente reduciendo la presión intraglomerular y disminuyendo así la proteinuria.

Se recomienda de inicio usar un IECA, los pacientes que presentan falta de respuesta (fenómeno llamado "escape de angiotensina II", por la síntesis de angiotensina II por vías alternativas independientes de la enzima de conversión de la angiotensina), contraindicaciones o intolerancia a los IECA deben usar ARA II. Tanto la ADA como la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) las nominan como drogas de elección para el tratamiento de la HTA en la nefropatía diabética. El aliskiren, un inhibidor directo de la renina, de mayor costo, que todavía no ha demostrado su mayor utilidad para el tratamiento del HTA en la nefropatía diabética. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada, la asociación de un IECA o un ARA II con un diurético es una buena alternativa.

#### 3. ¿Qué estudios avalan a estos fármacos como los mejores para el tratamiento de la HTA?

Los estudios de Lewis et al, Durruty P y col., Viberti G. C. et al, Ahmad J. et al (correspondientes a tres continentes diferentes) en pacientes con DM1 con microalbuminuria, normotensos han demostrado que con el uso de IECA se disminuye la excreción urinaria de albúmina en un 30 % aproximadamente y también han sido beneficiosos en los pacientes con DM2 normo e hipertensos con microalbuminuria, como lo demostraron los estudios de Durruty P y col. y de Ravid M et al. En cuanto al beneficio de usar ARAII en los estudios de IRMA 2 (Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria) e IDNT ((Irbesartan in diabetic nephropathy trial), ambos con irbesartan y en los estudios de RENAAL (Reduction of endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan) y el de Lozano ambos con losartan ha quedado demostrado el efecto nefroprotector de estos fármacos en los diabéticos tipo 2 hipertensos con nefropatía

#### 4. ¿Cuál es el umbral y meta del tratamiento de la HTA en esta población?

El estudio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) comparó enalapril vs nisoldipina, mostró que el control intensivo de la PA diastólica <75 mmHg comparado con el control habitual o moderado (PAD 80-89 mmHg) tuvo menor progresión a nefropatía diabética.

Sin embargo en un análisis post hoc del estudio INVEST (International Verapamil ST/Trandolapril Study) en donde se incluyó a 22,576 pacientes mayores de 50 años con HAT y enfermedad coronaria procedentes de 15 países, de los 6,400 sujetos diabéticos (27%)

incluidos en el estudio se observó que los sujetos con PA sistólica menor a 110 mm Hg se asociaron con un aumento significativo de la mortalidad por todas las causas. Estos resultados ponen en evidencia que disminuir intensivamente los valores de la PA en vez de ser beneficiosos son perjudiciales, lo que hablaría a favor de un efecto de curva en J o en U. Existen numerosos estudios que han demostrado el beneficio de la reducción de las cifras de PA que ofrece el tratamiento antihipertensivo a la hora de disminuir el riesgo nefrocardiovascular de los pacientes diabéticos. Sin embargo, las diferentes sociedades científicas no se ponen de acuerdo para definir hasta donde bajar las cifras de PA, así la ESH y la ESC en pacientes diabéticos manifiestan como objetivo de PA valores <140/85 y si presentan proteinuria valores menores de 130/80 (2013), el JNC8 establece como meta de tratamiento, cifras menores de 140/90 (2014) y la ADA establece que el objetivo de PA debe ser <140/90 mmHg para reducir el riesgo o retrasar la progresión de enfermedad renal diabética y en pacientes con albuminuria se puede considerar una PA <130/80 mmHg (2016).

### 5. ¿Aparte del tratamiento farmacológico hay otras medidas que sean de utilidad para el control de la HTA?

## La neuropatía diabética periférica: Qué hacer?

**Prof. Dr. Javier Córdova López.** Medicina Interna. Endocrinología. Expresidente de la Sociedad Boliviana de Medicina Interna, de Endocrinología

La neuropatía diabética (NPD), incluye un diverso número de lesiones de fibras nerviosas, estructuras peri neurales y neuronas que se producen en pacientes diabéticos; es la complicación de mayor prevalencia de la DM, no es siempre una complicación tardía por lo que un diagnóstico precoz beneficiará al paciente con un adecuado tratamiento, pero con diagnóstico tardío son menos susceptibles y difíciles de tratar.

Recordando la clasificación de la ADA, encabeza la neuropatía subclínica, nivel de evolución de la enfermedad en la que el paciente no siente molestias, pero con exámenes clínicos y aparatos sencillos se sospecha de esta patología y se puede confirmar con estudios de electrofisiología que muestran disminución de la velocidad de conducción nerviosa, disminución de amplitud de potenciales evocados de acción muscular o nerviosa, o con pruebas anormales sensoriales cualitativas vibratorio/táctil, propioceptivos, térmicos calor/frío, etc.

La neuropatía periférica (neuropatías distales simétricas o neuropatía sensorimotriz), es el daño de nervios de brazos y piernas, generalmente se afecta más temprano pies y piernas.

Muchos factores están involucrados en el desarrollo del daño de los nervios o de estructuras perineurales o neuronas en la NPD; pero es la exposición prolongada a hiperglucemia crónica el defecto metabólico primario que en combinación con otros factores, como elevación del colesterol especialmente c-LDL, factores inflamatorios y auto inmunitarios que producen factores de crecimiento, deficiencia de ácidos grasos esenciales formación de productos finales de glucosilación que ocasionan estrés oxidativo daño progresivo de las vasonervorum que producen disminución de la circulación endoneural e hipoxia y dañan la estructura del nervio. Las lesiones mecánicas de nervios como el túnel carpiano y rasgos hereditarios que aumentan la susceptibilidad, factores de estilo de vida: fumar o el alcohol aceleran este daño.

Los síntomas de la NPD dependen de los nervios que se ven afectados. Muchos pacientes en el inicio del daño neurológico no acusan síntoma alguno, pero paulatinamente inician con adormecimiento, dolor punzante de áreas distales con molestias intermitentes y leves y pasan desapercibidos por mucho tiempo. Pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura. Los síntomas pueden alcanzar el sistema nervioso somático, craneal y autónomo. Por lo general la neuropatía focal, el dolor o fallo motor puede ser repentino e intenso. En otros casos aumento de la sensibilidad extrema al tacto e inclusive al tacto leve. Pérdida del equilibrio y la coordinación, a menudo son peores en las noches. La NPD afecta: dedos de pies, piernas, brazos y manos. La neuropatía proximal afecta muslos, caderas nalgas, piernas. Otros subtipos de neuropatía están en relación al daño de fibras largas y cortas.

La evidencia ha demostrado que resulta muy beneficioso mejorar el control glucémico (valores de HbA1c de 7%), dejar de fumar, controlar el peso, aumentar el ejercicio físico, moderar el consumo de alcohol, mantener una ingesta proteica entre 0.6 y 0.8 g/kg de peso corporal al día, cifras de c-LDL <100 mg/dL, antiagregación plaquetaria, control de las infecciones urinarias y evitar el uso de fármacos nefrotóxicos.

Como conclusión remarcamos que el control de la PA juega un papel fundamental, no solo en prevenir las complicaciones propias de la HTA sino además, en prevenir la progresión e incluso aparición de nefropatía diabética. Los fármacos antihipertensivos de elección son los que bloquean el SRAA porque no solo reducen la PA, sino que son beneficiosas en mejorar la proteinuria y el filtrado glomerular y la meta a alcanzar con la PA siempre debe ser al menos menor de 140/90 mmHg en todo paciente y pudiendo ser menor de 130/80 mmHg cuando esta PA es bien tolerada y hay "albuminuria". Sin embargo, el impacto de estas cifras en el retardo de inicio de hemodiálisis o mortalidad a largo plazo, no ha sido demostrado y metas tan estrictas pueden aumentar la letalidad.

En las fibras largas se produce principalmente daño motor, pérdida de fuerzas, vibración alterada, alteración de la posición disminución y pérdida de reflejo, interviene en la calidad de vida y actividad cotidiana, en cambio el daño en fibras cortas da más dolor, calor y afecta más a nervios autonómicos con fuerza y reflejos normales, silencio electrofisiológico y ocasiona morbi-mortalidad elevada.

La observación y examen clínico de los pies debe ser una rutina en las consultas de controles diabéticos, con uso de monofilamento de 10 g diapasón, pin pick, reflejos patelares y de tobillo, biotensiometro, electrofisiología. Se introdujo el Ipswich toque test. Muy fácil con toque con dedo o algodón de 3 orjeos que están muy relacionados a las con monofilamento, es importante señalar que en la medida que se adquiere experiencia en evaluar con métodos clínicos, los estudios comparativos revelan resultados muy similares a los con electrofisiología.

En el tratamiento se sugiere reducir, eliminar o prevenir los síntomas, prevenir la progresión de la neuropatía, tratamiento dirigido a los factores patogénicos. El control de la hiperglucemia se convierte en la piedra angular, especialmente con el uso de la insulina que además es el factor de prevención más importante, con plan de alimentación, ejercicios, y la medicación que generalmente incluye la insulina y la educación con auto-control metabólico, HbA1c, lípidos, función renal etc. Mantener los niveles de glucosa y HbA1c en niveles normales ayuda a aliviar los síntomas

Tratamiento del dolor, uso de medicamentos orales en combinaciones suelen producir resultados favorables.- Estos incluyen: Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, Imipramina, desipramina). Otros tipos de antidepresivos como: duloxetina, velafaxina, bupropion, paroxetina, citalopran. Anticonvulsivos: Pregabalina, gabapentina. carbamazepina, lamotrigina. Opiáceos o derivados (oxicodona, tramadol). La duloxetina y la pregabalina están aprobadas por la FDA especialmente para tratamiento de la NPD.

No es necesario que una persona sufra de depresión para que un antidepresivo ayude a aliviar el dolor. Todo medicamento tiene efectos secundarios y debe usarse con cuidado o evitarlos en adultos mayores o enfermedades cardiacas avanzadas. Los medicamentos como acetaminofeno y AINES son ineficaces y pueden causar efectos secundarios con la hipertensión y la función renal por eso no son recomendables

Existen tratamientos de aplicación tópica especialmente en los pies como la capsaicina y los parches de lidocaína. Algunos estudios sugieren que los parches o aerosoles de nitratos podrían aliviar el dolor. El uso de ácido alfalipoico un antioxidante y el aceite de onagra demostraron ayuda en la prevención y mejora de la función de los nervios en algunos pacientes.

	<b>Recomendación</b>	<b>Fármaco</b>
<b>1° Línea</b>	<b>&gt; 2 estudios controlados randomizados en NPD</b>	<b>Duloxetina, Oxycodona CR, Pregabalina, Antidepresivos tricíclicos</b>
<b>2° Línea</b>	<b>1 estudio controlado randomizado en NPD. &gt; 1 en otra NP dolorosa</b>	<b>Carbamazepina, Gabapentina, Lamotrigina, Tramadol, Venlafaxina ER</b>
<b>Topicos</b>		<b>Capsaicina, lidocaína</b>
<b>Otros</b>	<b>&gt; 1 en otra NP Dolorosa u otras evidencias</b>	<b>Bupropion, Citalopram, Metadona, Peroxetina, Fenitoina, topiramato</b>

## Neuropatía diabética autonómica: Presentación y manejo

**Prof. Dr. David Maldonado** Médico especializado en endocrinología. Profesor de endocrinología de la Facultad de Medicina de la UMSA

La neuropatía diabética autonómica es una complicación de la diabetes mellitus (DM). Puede afectar a muchos sistemas orgánicos tales como el cardiovascular (CV), genitourinario (GU), gastrointestinal (GI), entre los más importantes y provocar falla en la percepción de hipoglucemia.

La causa para su desarrollo al igual para para las otras neuropatías se atribuye a la hiperactividad de la vía de los polioles estrés oxidativo, glucosilación no enzimática e hipoxia por déficit circulatorio entre otros

No es la variedad de neuropatía más diagnosticada y frecuentemente es ignorada por el personal que atiende a las personas con diabetes. Se han descrito variaciones étnicas en su prevalencia y no conocemos cual es la de nuestro medio.

Las manifestaciones clínicas más importantes incluyen taquicardia de reposo, hipotensión ortostática, estreñimiento, diarrea, incontinencia fecal, gastroparesia, disfunción eréctil, vejiga retentiva, disfunción sudomotora, falla en la percepción de hipoglucemia entre otras

El diagnóstico clínico se basa en la constatación de los síntomas y su diferenciación con otras entidades.

Las cinco pruebas propuestas por Ewing en los setenta siguen siendo válidas para el diagnóstico de la función autonómica CV: Respuesta cardíaca a la respiración profunda, respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión arterial a la bípeda estación, la respuesta de la presión arterial al empuñamiento prolongado de la mancuerna de resorte y la respuesta a la prueba de Valsalva.

La función autonómica GI puede ser evaluada mediante endoscopia o serie esofagogastroduodenal para la disfunción motora esofágica y la gastroparesis, para esta última también, manometría pilórica. El enema baritado de colon y la manometría rectal para el estreñimiento y la diarrea.

Para la vejiga retentiva se realiza ecografía o cistografía contrastada pre y postmiccional y pruebas urodinámicas Para la disfunción eréctil se puede realizar la prueba de erección con sildenafil y la inyección intracavernosa de vasodilatadores.

La mejor manera de enfrentarse con la neuropatía autonómica asociada a diabetes es evitarla, por cuanto no existe tratamiento curativo una vez instalada y el tratamiento en general es sintomático El control estricto de la glucemia es el pilar fundamental evitando además el consumo de alcohol y tabaco.

El tratamiento de la hipotensión ortostática se lo debe efectuar primero alentando la actividad física y el ejercicio para evitar la pérdida del tono muscular que se sabe exacerba la intolerancia a la bípeda estación. El aporte de agua y sal suficientes es la base del manejo de la hipotensión ortostática sin embargo la hipertensión arterial sistémica acompaña a muchos pacientes diabéticos por lo que se debe balancear el riesgo beneficio. Algunas guías de manejo recomiendan usar en algunos pacientes fludrocortisona (que no la tenemos en nuestro vademécum nacional) en dosis baja con el riesgo de producir hipertensión en decúbito. También se puede usar un agonista selectivo alfa 1, la midrodina o la droxidopa (que no existen en el mercado boliviano) que se utilizan solo antes de que el paciente cambie de

posición a sentado o parado. Sin estar recomendados por la ADA existen otros medicamentos que también se usan (efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clonidina, octreotido) La cafeína puede tener un papel suplementario.

El manejo de la gastroparesia es difícil, se debe empezar con cambios dietéticos tales como comidas múltiples y pequeñas disminuyendo la ingesta de grasa y fibra (sabemos que la fibra es muy alentada en el manejo de la DM) y suspendiendo ciertos fármacos que pudieran ser empleados como antidepresivos tricíclicos, agonistas GLP1, y tal vez inhibidores de la DPP4 que tienen efectos sobre la motilidad GI. El único fármaco aprobado por la FDA para la gastroparesis es la metoclopramida con una baja evidencia de efectividad y con muchos efectos colaterales por lo que su uso se restringe a no más de 5 días. Otros medicamentos que se han usado sin recomendaciones son: eritromicina, domperidona, levosulpirida.

Para la diarrea y la incontinencia fecal no hay ningún medicamento recomendado por la ADA, sin embargo el tratamiento se inicia con dieta con bajo residuo y después se usa a veces loperamida con la precaución de no provocar megacolon tóxico. Se ha empleado también octreotido y metronidazol (¿?). En la cistopatía diabética el uso de parasimpaticomiméticos como el betanecol puede ser de ayuda aunque no se logra vaciamiento total de la vejiga. Se puede también recurrir a relajación del esfínter vesical con doxazosin un bloqueador alfa1. La disfunción eréctil se trata actualmente con sildenafil y derivados.

### Programa de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención en Pie Diabético



**Dra. Tatiana Mendoza.** Medicina Interna. Diabetología. Miembro Titular de ASOBAT. Potosí, Bolivia

El Programa de Diagnóstico, Tratamiento y Prevención en pie diabético, ha sido implementado en el Hospital Obrero N° 5 de la Caja Nacional de Salud como una necesidad emergente frente a la elevada prevalencia e incidencia de Diabetes Mellitus (DM) y sus comorbilidades. Este programa consiste en la aplicación de una herramienta clínica diseñada en forma objetiva, sistemática y estructurada; dirigida fundamentalmente a efectuar diagnóstico oportuno de las complicaciones en el pie del paciente diabético. Situación que permite tomar conducta protocolizada de acuerdo a normas y guías vigentes, derivación oportuna y medidas de prevención en función al riesgo identificado.

Esta herramienta clínica consta de los siguientes parámetros de evaluación:

- I) Filiación
- II) Antecedentes
- III) Entrevista con el paciente

Como parte del diseño se aplica un test ampliado que además de la sintomatología neurológica, implica la investigación de patología vascular, ortopédica e historia de úlceras y amputaciones. Presentado bajo la forma de preguntas precisas, en un lenguaje sencillo, propicio para la óptima comprensión del paciente.

#### IV) Examen físico

El examen físico busca identificar en forma objetiva la signología, sub dividida con fines estructurales en 4 áreas:

**A) Examen vascular.** - La investigación vascular evalúa la falta de vello, hipotrofia del celular sub cutáneo, distrofia ungüeal, palidez, cianosis, eritrocianosis, pulsos a nivel femoral, popliteo, tibial posterior y pedio. Presencia de soplos, llenado venoso, llenado capilar, índice tobillo - brazo, si amerita índice dedo - brazo por doppler bidireccional. Se concluye con temperatura cutánea. De ser necesario se complementa con ecografía Doppler.

**B) Examen neurológico.** - Busca cambios en la textura y turgencia de la piel, fisuras, sequedad, rigidez de piel, hiperhidrosis, hipohidrosis y piel caliente con dilatación venosa. Siguiendo las recomendaciones de la ALAD se valora el umbral de percepción de dolor, umbral de percepción de presión, umbral de percepción vibratoria, este último idealmente debiera efectuarse con el biotensiómetro, pero nosotros por el momento estamos haciendo con diapasón. El umbral de valoración térmica efectuamos con una barra térmica a nivel de dorso de pie. Finalmente se realiza la valoración del reflejo aquiliano. La velocidad de conducción nerviosa, solamente solicitamos en caso de presentación asimétrica o atípica.

**C) Examen ortopédico.** - Se pesquisa la inestabilidad articular, subluxaciones, atrofia de músculos interóseos y lumbricales, dedos en garra, dedos en martillo, clinodactilia, halux valgus, cabeza metatarsal prominente, caída del arco plantar, etc. También es importante definir la temperatura de articulación afectada. Se valora la funcionalidad de las articulaciones del pie y junto a ello la fuerza muscular además de la marcha.

**D) Lesiones preulcerosas y úlceras.** Con la ayuda de una lámpara lupa de 5 dioptrías identificamos lesiones preulcerosas, en el caso de encontrar úlceras se las clasifica de acuerdo al score de Saint Elían.

**V) Examen del apoyo.** - Esta valoración comienza con la inspección del calzado y las plantillas del paciente que proporcionan valiosa información. La interpretación de las radiografías de pies AP, lateral y con apoyo monopodal pueden ser suficientes, o en algunos casos requieren ser complementadas con tomografía o resonancia magnética. La podoscopiano permite identificar con gran facilidad las zonas de hiperapoyo. En casos de requerir plantillas especiales y a medida usamos la epigrafía para enviarlos detalles y medida precisa al ortopedista.

**VI) Definición diagnóstica.** - El análisis y la ponderación de cada uno de los parámetros de esta herramienta, conduce con mucha facilidad a emitir diagnósticos.

**VII) Estratificación del grado de riesgo.** - Se estratifica el grado de riesgo de acuerdo a los diagnósticos emitidos en el que se encuentra el paciente, tomando en cuenta los criterios de la IDF 2017.

**VIII) Conducta y tratamiento.** - Se procura que el tratamiento sea oportuno, protocolizado de acuerdo a normas y guías vigentes, además de efectuar la derivación pertinente para manejo multidisciplinario en el momento preciso.

**IX) Educación y prevención.** - Se efectúa en función al grado de riesgo identificado y se transmite al paciente por escrito.

**X) Periodicidad de controles.** - Están determinados en función al grado de riesgo.

En la experiencia personal la utilización de esta herramienta nos ha permitido sistematizar la valoración del pie diabético. Ha identificado incidencia de Neuropatía en un 82,9 %, enfermedad vascular periférica en un 54,5%, lesiones preulcerosas y úlceras en un 66%. Cifras más significativas en relación a estadísticas internacionales, esto puede ser traducción de un alto grado de sensibilidad diagnóstica que requiere ser validada con el tiempo.

## Simposio: Diabetes y riesgo cardiovascular

### Hipertensión y diabetes

**Prof. Dr. Víctor Félix Loza Chacón.** Médico Cardiólogo. Profesor encargado de la Cátedra de Cardiología de la Facultad de Medicina de la UMSA. Ex director del Hospital de Clínicas Universitario. Miembro Titular de ASOBAT

Por natural oposición a las deidades celestes, los monstruos mitológicos griegos tenían que pertenecer al inframundo y, en el peor de los casos a la tierra. Ese es el caso particular de la Hidra de Lerna, despiadada serpiente policéfala (cuyo número de cabezas varía, dependiendo de la fuente, desde tres hasta diez mil).

La quimera contemporánea, también de muchas facetas, tiene una presentación muy parecida y acarrea al igual que su homóloga, muerte, discapacidad y muchísimos padecimientos.

Uno de los rostros visibles de esta pesadilla es la hipertensión arterial sistémica (HAS), que oscila en la población diabética tipo 2 - DM2- (otro semblante del mismo origen) entre el 40 y el 60 %; y cuando el abordaje es a la inversa, entre los DM2, el 39 % ya es hipertenso al momento del diagnóstico.

En América latina, la mayor proporción de los afectados se encuentra entre los 40 a 70 años y estos tienen características individuales, estilos de vida nutricionales, factores hereditarios y la pobreza en la actividad física que han determinado que en los últimos diez años más del 35% de la población sea obesa, más del 35% tenga sobrepeso y casi el 40 % sea sedentaria.

El tratamiento temprano de la HAS, previene la progresión de la enfermedad cardiovascular, de la enfermedad renal y de la retinopatía diabética, y su intervención apropiada puede tener un impacto tan beneficioso o aun mayor que el propio control glicémico, considerando que la HAS y la DM2 no son letales en sí mismos, sino por la enorme cantidad de variables y comorbilidades dependientes e independientes que confluyen en la práctica clínica.

Como el peso específico de la terapia no está en duda, la incógnita abierta no es la reducción de los eventos CV mayores en pacientes con

DM2, sino el mayor beneficio en las variables primarias (IAM no fatal, ictus no fatal y mortalidad por causa CV) si se hace un control "más agresivo".

El estudio ACCORD-BP comparó si alcanzar valores de PAS < 120 mmHg frente al de PAS < 140 mmHg reducía estos eventos y no encontró más que el descenso de la tasa anual de ictus como resultado secundario predeterminado; en cambio el número de efectos adversos graves atribuidos al tratamiento antihipertensivo fue sensiblemente mayor que en el grupo "conservador y convencional".

El estudio SANDS no mostró diferencias en eventos CV entre el grupo de tratamiento intensivo (PAS < 120 mmHg) comparado con el grupo de tratamiento estándar (PAS < 130 mmHg), y también reveló más efectos adversos.

Un metaanálisis de 40 ensayos clínicos con 100,354 pacientes con DM2, evaluó el efecto del tratamiento antihipertensivo comparado con placebo o con un fármaco antihipertensivo alternativo con PAS basal menor o igual a 140 mmHg. En comparación con el placebo, el tratamiento antihipertensivo redujo significativamente las tasas de mortalidad, la enfermedad CV total, el IAM y el ictus; sin embargo, la evaluación según la PAS basal reveló que, a excepción del ictus, el beneficio del tratamiento antihipertensivo se limitó a aquellos cuya PAS inicial fue > 140 mmHg. Entre los portadores de PAS inicial menor, la terapia redujo el riesgo de ictus, pero no los otros eventos.

El control de la HAS es fundamental también para prevenir la progresión de la nefropatía diabética y otras de las complicaciones en pacientes con DM2, aunque queda por definir si estos efectos obedecen más al tipo de fármaco utilizado o al efecto antihipertensivo y su impacto en la reducción de la excreción urinaria de albumina.

En el RENAAL los beneficios en el grupo tratado fueron independientes de los niveles de PA obtenidos. Un análisis post hoc mostró que, para cada categoría de PA obtenida, la disminución en la excreción de albumina se correlacionaba con un descenso progresivo del riesgo de

enfermedad renal terminal. El IDNT, encontró que al reducir la PAS hasta un umbral de 120 mmHg se disminuía el riesgo de duplicar la concentración de creatinina sérica y la progresión a enfermedad renal terminal, así como una reducción en la mortalidad cardiovascular e insuficiencia cardíaca, aunque no el infarto agudo de miocardio; PERO que disminuir la PAS por debajo de 120 mmHg se asociaba con un aumento del riesgo de mortalidad CV y de insuficiencia cardíaca y que una PAD < 85 mmHg se relacionó con una tendencia al aumento de eventos adversos CV, incluyendo mortalidad por todas las causas.

Los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 o más, revelaron que alcanzar PAD < 60 mmHg se asociaba a mayores tasas de incidencia de enfermedad renal terminal; y en general, la evidencia disponible indica que en pacientes con enfermedad renal crónica sin albuminuria el objetivo de PAS/PAD debería ser menor o igual a 140/90 mmHg; sin embargo, en la mayoría de los pacientes con excreción de albúmina mayor de 30 mg/24 h, se sugiere un objetivo de PA < 130/80 mmHg. Y aunque esto es especialmente cierto en pacientes con proteinuria mayor de 1g/día, estos datos se han extrapolado de la población no diabética a pacientes con enfermedad renal y proteinuria mayor de 1g/día y que además son diabéticos.

Tal parece que como le sucedió a Heracles, cortar cada una de las cabezas no es suficiente para acabar con el monstruo; porque otra renace en el mismo lugar, más fuerte que la anterior.

Aún está muy lejos el día en el que se pueda llegar al límite ideal de sección sin el riesgo de producir un daño colateral, aunque ya conocemos que hasta donde se sabe, en cifras de presión arterial sistólica entre los pacientes diabéticos, menos, es más.

## Hiper glucemia posprandial y riesgo cardiovascular

**Dra. Patricia Pommier.** Médico Internista. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Medicina Interna. Vicepresidente de ASOBAT

La hiper glucemia posprandial (HPP) es un fenómeno frecuente en la DM1 y DM2, es el aumento rápido y prolongado de la glucemia, que se produce incluso cuando el control metabólico parezca adecuado, es decir con HbA1c en rango.

La HPP (ADA), son las elevaciones de la concentración de glucosa cuando son medidas 2 horas después de las comidas con un valor >180 mg/dL. Las excursiones de glucemia posprandial son dañinas, ya que la toxicidad de la glucosa y la hiper glucemia prolongada conllevan a efectos hiperglucémicos agudos: hiperfiltración glomerular, hiperperfusion retinal y neuropatía autonómica y periférica (daño microvascular); enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio e Ictus (daño macrovascular).

La HPP produce glicación proteica e hiperinsulinemia postprandial y estas complicaciones a largo plazo sobre el riesgo cardiovascular (CV). La enfermedad CV es la causa más frecuente de morbimortalidad en pacientes con DM, la cual está en relación con aterosclerosis.

**HPP y aterosclerosis,** la HPP tiene efecto tóxico sobre el endotelio vascular mediado por estrés oxidativo que favorece la disfunción endotelial con aumento de la condición protrombótica y proinflamatoria a través de la liberación de radicales libres.

**Asociación entre HPP con el riesgo de ECV y mortalidad:** Hoom Study, Honolulu Heart Program, Chicago Heart Study, DECODE, Coutinho et al y Cavalot et al., son estudios epidemiológicos, prospectivos y observacionales que muestran fuerte asociación entre HPP y enfermedad CV, independiente de glucosa plasmática de ayuno (GPA), concluyen que la HPP es mejor predictor de mortalidad que HbA1c.

**Teoría de Monnier:** La HPP hace el 70% de aporte al valor de HbA1c <7.3%, la HPP es el mayor contribuyente en HbA1c >9.3% y pacientes con HbA1c entre 7.3 y 9.3 % la contribución de glucemia pre y postprandial parecen ser equivalentes. La variabilidad glucémica son estados en que hay excursión de HPP y eventos hipoglucémicos, a mayor variabilidad mayor complicaciones.

**Control de la HPP: No farmacológicos,** las medidas de estilo de vida son el pilar fundamental: conteo de carbohidratos y consumo de alimentos de bajo índice glucémico reducen la HPP; la actividad física regular mejora la sensibilidad a insulina, recupera función del endotelio, perfusión periférica y captación de glucosa. Farmacológicos: Los incretínomiméticos son los más eficaces: agonistas GLP1 e inhibidores de la DPP4, mayor beneficio sobre GPP, HbA1c y el peso.

## Triglicéridos y riesgo cardiovascular

**Prof. Dr. Roberto Reussi.** Director de la Carrera de Médico especialista en Medicina Interna-Clinica Médica SMIBA-AMA, Buenos Aires, Argentina; Vicepresidente de la Asociación Médica Argentina; Expresidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires.

**Dr. Florencio Olmos.** Presidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires; Médico Internista; Fellow Honorario del American College of Physicians.

Las estadísticas revelan que el 2015 ocurrieron 60 millones de muertes en el mundo, y 15 millones, es decir la cuarta parte, se debieron a enfermedad cardiovascular (CV): ACV y cardiopatía coronaria.

Múltiples estudios demuestran que los pacientes que han tenido un episodio CV, pese al uso intensivo de estatinas y a la modificación de sus factores de riesgo (hipertensión, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, estrés) continúan teniendo un riesgo CV alto a corto y mediano plazo. A este hecho se lo engloba en el concepto de riesgo residual CV, y existe un acrecentado interés por evaluar el papel de las lipoproteínas diferentes a las LDL y, sobre todo, los triglicéridos (TG) en su génesis.

La hipertrigliceridemia (HTG) es la dislipemia más común en América. Pese a haber sido cuestionada en el pasado, ahora parece claro que el nivel alto de TG se asocia a riesgo CV elevado, en especial a riesgo coronario. Esta asociación es mayor cuando hubo un episodio coronario previo o si el paciente es diabético. Existe una fuerte asociación entre HTG y enfermedad prematura CV. El aumento de TG puede ser primario, por aumento de la producción, disminución en la eliminación, anomalías en las lipoproteínas en sí mismas o en los receptores; y o secundario a diversas enfermedades subyacentes (diabetes, obesidad, fármacos, embarazo, síndrome nefrótico).

La HTG es parte de un patrón lipídico nocivo, descrito hace algunos años por la Dra. Melisa Austin, caracterizado por TG elevados, c-HDL bajo, LDL pequeñas y densas y VLDL elevado. Este patrón sería responsable de fenómenos inflamatorios a nivel endotelial que explicarían el daño arterial y el aumento del riesgo CV.

### Quando tratar es un tema controvertido

Es bueno clasificar en valores normales hasta 150 mg/dL; límite 150-199 mg/dL; alto 200-499 mg/dL, muy alto mayor a 500 mg/dL.

Tres puntos a tener en cuenta en un paciente hipertrigliceridémico:

- 1) Identificar y tratar las causas secundarias de HTG.
- 2) Medidas no farmacológicas para todos los pacientes: el descenso de un 10% en el sobrepeso produce una reducción drástica de los niveles de TG. En la dieta debemos reducir la proporción de azúcares simples, hidratos de carbono refinados, ácidos grasos saturados y trans. Es necesario incorporar ejercicio aeróbico, siguiendo la regla del 4: 4 km, 4 veces/semana y en 40 min. El consumo de alcohol debe disminuirse tanto en varones como en mujeres, se recomienda no más de una medida al día. El hábito de fumar es un factor de riesgo CV, pero además disminuye el HDL, por lo tanto debemos indicar su abandono. El control de la hiper glucemia también es importante por los efectos que esta tiene sobre la HTG al inhibir la APOC II y la lipoproteína lipasa, responsables del incremento en el nivel de TG. Por último, controlar la hipertensión arterial y suspender todos aquellos fármacos que puedan tener alguna injerencia en el aumento de los TG.
- 3) Medidas farmacológicas: recordemos que el objetivo primario de estos pacientes es el c-LDL, cuya meta depende de la evaluación de riesgo CV y esto se obtiene con estatinas, que también tienen una capacidad de reducir los TG en un 30%. Para valores menores a 200 mg/dL las medidas generales suelen ser suficientes y no está demostrado que los fármacos produzcan beneficio. Para valores de 200-500 mg/dL una vez conseguido el objetivo de LDL, si los TG están por encima de 200 mg/dL agregar fibratos es una opción razonable. Si los valores están por encima de 500 mg/dL, sobre todo cercanos a 1000 mg/dL, hay que comenzar con fibratos, y cuando logremos reducir su valor agregar estatinas para el objetivo de LDL. Los fibratos han demostrado reducción de riesgo en los pacientes diabéticos con TG elevados y cardiopatía coronaria. Es razonable también el uso de fibratos en pacientes con LDL normal y TG altos con HDL bajo.

Concluimos que parece clara la asociación entre TG y riesgo CV. Siempre hay que intentar medidas no farmacológicas, descartar causas secundarias y la terapia farmacológica se debe basar en el riesgo CV y el nivel de LDL y TG.

MÁS DE  
**55**  
MILLONES<sup>1</sup>  
DE COMPRIMIDOS  
DESDE EL 2007

MÁS DE  
**18**  
MILLONES<sup>1</sup>  
DE TRATAMIENTOS  
MENSUALES

DESDE EL 2007,  
ALCANZANDO  
LOS OBJETIVOS  
MÁS EXIGENTES  
EN LATINOAMÉRICA

— Sinergia con Historia —

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

MÁS DE  
**30**  
MIL<sup>1</sup>  
PACIENTES  
AL AÑO

## Hipoglucemia y riesgo cardiovascular

**Dr. Giovanni Inchauste Cisneros** Médico especialista en cardiología y ecocardiografía. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Cardiología y de ASOBAT

### 1. Hipoglucemia clínica vs fisiopatológica

Desde el punto de vista fisiopatológico se considera como hipoglucemia a valores de glucosa en plasma por debajo de 70 mg/dL debido que a ese nivel de glucemia se inician las respuestas hormonales relativas al descenso de glucosa (aumento de catecolaminas y glucagón). La hipoglucemia clínica suele ocurrir con niveles de glucosa plasmática debajo de 50 mg/dL. En la práctica se utiliza la definición fisiopatológica debido a que existe una variación de +/- 20 % entre los métodos analíticos tradicionales de laboratorio respecto a los glucómetros.

### 2. Clasificación. La hipoglucemia se clasifica de la siguiente manera

- a. Severa: que requiere asistencia de otra persona para resolverse
- b. Documentada sintomática: glucemia menor a 70 mg/dL más síntomas
- c. Documentada asintomática: glucemia menor a 70 mg/dL más síntomas
- d. Probable sintomática: síntomas de hipoglucemia no corroborados
- e. Pseudo hipoglucemia: síntomas de hipoglucemia y glucemia mayor a 70 mg/dL

La hipoglucemia por sí misma es una condición de riesgo en la diabetes debido a que el principal, aunque no el único, sustrato para el cerebro es la glucosa, por lo que su descenso súbito puede derivar en daño cerebral y muerte celular en el sistema nervioso central (SNC).

La frecuencia con la que se presenta la hipoglucemia es variable y está relacionada con la duración, la enfermedad que lleva a disfunción y pérdida de la reserva de células pancreáticas en los islotes de Langerhans y a daño renal. Aunque la insulina endógena se elimina en 60% por el hígado y 40% por los riñones, en la insulina subcutánea ésta relación se invierte por lo que el desarrollo de nefropatía diabética predispone a la "recirculación" de la insulina con el consiguiente riesgo de hipoglucemia.

La mortalidad asociada a hipoglucemia oscila entre el 4 y 10%; sin embargo, la mayoría de los casos son relacionados con arritmias cardíacas, ya que la liberación de catecolaminas produce hipokalemia alargando el intervalo QT, lo que predispone a arritmias ventriculares y muerte súbita.

Ahora, ¿Existe relación entre los eventos de hipoglucemia y los eventos CV? El análisis de estudios de intervención población diabética como el ACCORD (10,251 pacientes seguidos por 3.5 años), ADVANCE (11,140 pacientes seguidos 5 años) y VADTS (1,791 pacientes seguidos 5.6 años) muestran que la hipoglucemia es un factor que marca **vulnerabilidad** para eventos clínicos adversos (eventos CV, nefropatía y muerte). Sin embargo, no demuestran que la hipoglucemia grave contribuya a la aparición de eventos CV por sí misma.

La paradoja de la hipoglucemia ocurre en los recién nacidos, en quienes los niveles de glucosa en plasma son cercanos a 35 mg/dL sin que aparezcan síntomas de hipoglucemia clínica ni compromiso CV, de hecho, el músculo cardíaco utiliza preferentemente ácidos grasos en lugar de glucosa para generar energía y el cerebro también puede utilizar eficientemente cuerpos cetónicos como sustrato energético, este sustrato además actúa como estímulo para el desarrollo neuronal. La adaptación metabólica al uso de cuerpos cetónicos para producir ATP, puede permitir tolerar hipoglucemia inducida de hasta 9 mg/dL como lo demostró un estudio realizado en 1972. En el diabético no existe solamente deterioro en las células beta, sino también en las células productoras de glucagón alterando también la respuesta metabólica adaptativa a la hipoglucemia.

## Hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular

**Prof. Dr. Jorge Solano-López.** Médico especialista en medicina interna. Miembro Titular de la Sociedad Paraguaya Medicina Interna y de la Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis. Expresidente de la SOLAT  
**Resumido por SCR**

Crecimiento de la prevalencia de la diabetes mellitus (DM). Mayor aumento en los países más pobres.

Mecanismos que contribuyen a la hiperglicemia. El octeto ominoso y principalmente son: Disminución de sensibilidad a la insulina, disfunción endotelial y aumento de trombogenicidad, dislipidemia

DM y eventos cardiovasculares. Este análisis incluyó datos de 698,782 personas en 102 estudios prospectivos (52,765 resultados vasculares fatales o no-fatales. Comparados con personas sin DM, la presencia de DM aproximadamente duplico el riesgo de enfermedad coronaria, AVC isquémico, AVC no clasificado y muertes atribuidas a otras enfermedades vasculares..

En el ensayo UKPDS se muestra la asociación entre HbA1C y las complicaciones micro y macrovasculares en sujetos con DM. La mortalidad relacionada con DM tuvo una importante asociación con la glucemia. El riesgo para cada complicación evaluada en este estudio aumentó con cada actualización de la media de HbA1C. Por cada punto porcentual de reducción de HbA1C, se vio una reducción de 37% en las complicaciones microvasculares. La asociación con glucemia fue menos significativa en el caso de IAM en donde se vio una reducción de 14% por cada punto porcentual de reducción en HbA1C. El ensayo UKPDS demostró que el control intensivo de la glucosa en pacientes con DM de reciente diagnóstico fue asociado con: Reducción del riesgo relativo de 25% (P=0,0099) en complicaciones microvasculares. Reducción de un 16% en el riesgo relativo de infarto de miocardio (P=0,052).

En otro metaanálisis, el control de glucosa y enfermedad CV en pacientes con DM, concluye que el control intensivo reduce el riesgo de algunos resultados CV (IM no fatal), no reduce el riesgo de muerte CV y mortalidad por toda causa e incrementa el riesgo de hipoglucemia

Riñón y glucosa- Aumento de la reabsorción de glucosa. Manejo de la glucosa por el riñón. Inhibición selectiva de SGLT2 en el túbulo renal proximal . Aumento de la excreción urinaria del exceso de glucosa (~70 g/día, corresponde a 280 kcal/día)

Inhibidores de SGLT2: Características generales. Canaglifozina (100 y 300 mg)- Empaglifozina (10 y 25mg) - Dapaglifozina (10mg). Estudios de desenlaces cardiovasculares EMPAREG, CANVAS, DECLARE. Efectos de clase: Reducción de HbA1c , de peso y PA

El ensayo EMPA-REG OUTCOME fue diseñado para investigar los efectos de la empaglifozina, añadido al tratamiento estándar, en la mortalidad CV y morbilidad en pacientes con DM2 con alto riesgo. (promedio de 3,1 años de observación). Desenlace primario. 3-point MACE (muerte CV, IAM o ACV no fatal) disminuyó en 14%. muerte CV en 38%, muerte por toda causa 32% y hospitalización por insuficiencia cardíaca en 35%. Además de importante y significativa protección renal. La empaglifozina también ha sido asociada con pérdida de peso y reducción en la PAS sin incrementar la frecuencia cardíaca. Efectos favorables en los marcadores de rigidez arterial y resistencia vascular, adiposidad visceral, albuminuria, y urato plasmático sugiriendo que tiene el potencial para satisfacer los requerimientos regulatorios para la seguridad cardiovascular en la DM2.

Estudio CANVAS (Canaglifozina). Pacientes con DM 2, HbA1c ≥7,0% a ≤10,5%, TFGe ≥30 mL/min/1,73 m2, Edad ≥30 años e historia de evento CV, Edad ≥50 años con ≥2 factores de riesgo CV. Resultado del MACE Primario (Muerte CV, infarto de miocardio no fatal o ACV no fatal) disminuyó en 14% . La ospitalización por insuficiencia cardíaca en 33%. Los predictores de riesgo de amputación son similares en ambas ramas. El tratamiento con canaglifozina, independiente de factores de riesgo, aumentó el riesgo de amputación

Reducción de desenlaces CV con iSGLT2. Datos de mundo real: CVD-Real Study. Primario Comparar el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con DM2 con tratamiento nuevo iniciado con iSGLT2 u otro agente hipoglicemiente. Secundario: Comparar el riesgo de muerte total entre los dos grupos de tratamiento, Comparar el riesgo combinado de muerte y hospitalización por IC entre los dos grupos

El principal objetivo del ensayo LEADER fue valorar los efectos a largo plazo del liraglutide en los resultados CV y otros eventos clínicamente relevantes. El punto final principal fue un compuesto de muerte CV, IAM no fatal, o ictus no fatal. . Seguimiento promedio de 3,8 años. El resultado primario disminuyó en 13%. Los pacientes que tuvieron necesidad de hospitalización por IC fueron menores en el grupo del liraglutide vs placebo. Esas diferencias no alcanzaron significancia estadística. Descenso significativo en la mortalidad CV en el grupo liraglutide (4.7%) comparado con el grupo placebo (6.0%; HR 0.78; 95% CI 0.66-0.93; P=0.007). La mortalidad total fue menor entre pacientes aleatorizados al liraglutide (8,2%) vs placebo (9.6%; HR 0.85; 95% CI 0.74-0.97; P=0.02).

## Simposio: Diabetes y obesidad

### Cuando usar inhibidores del apetito a un paciente con diabetes

**Dr. Ezequiel Flores.** Médico especialista en Endocrinología. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Endocrinología

La obesidad, una enfermedad con prevalencia en incremento constante, y siendo un factor importante para el desarrollo de aumento de riesgo cardiovascular, hipertensión (HTA) y diabetes (DM), es objeto de estudio y tratamiento constante tomando en cuenta varias vías fisiopatológicas para el desarrollo de nuevos fármacos, una de estas vías en actual desarrollo es la inhibición del apetito.

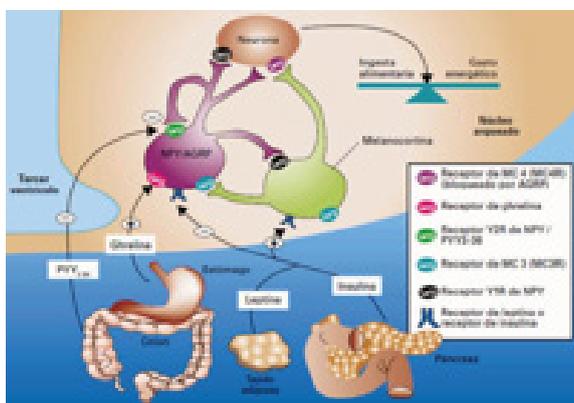
La disminución en un 5% de peso inicial en diabéticos logra mejorar su control metabólico de manera importante, además de evitar el desarrollo de DM en el 58% de los pacientes obesos, es por este motivo que el apoyo con estos fármacos puede llegar a tomar suma importancia dentro del manejo integral de un paciente diabético y su prevención.

#### Fisiología del apetito

Los mecanismos centrales del control del apetito y saciedad se encuentran regulados en el núcleo arcuato del hipotálamo, este recibe señales de varias hormonas y péptidos sintetizados en el intestino, tejido adiposo, como por ejemplo la leptina, grelina, péptido PYY, colecistoquinina, GLP-1 y otros como la insulina.

El núcleo arcuato esta dividido en 2 porciones; medial y lateral. Ambas vías antagonicas, que transmiten señales a varias áreas del cerebro.

- Neuronas laterales.- sintetizan: neuropéptido Y y la proteína Agouti que son orexigénicas.
- Neuronas mediales.- sintetizan: proopiomelano cortina (POMC) anfetaminas y cocaína que son anorexigénicas.



POMC se une rápidamente a alfa melanocortina (alfa-MSH) y beta-endorfina, alfa-MSH activa a receptores de melanocortina (MC3 y 4) en el hipotálamo y en el resto del cerebro induciendo saciedad. La beta-endorfina y los opioides endógenos inhiben la vía POMC.

Durante ayuno el único péptido orexigenico periférico es la grelina que estimula las neuronas laterales e inicia la ingesta del alimento. En contraste, durante el postprandio el resto de hormonas periféricas (leptina, grelina, péptido YY (PYY), colecistoquinina (CK), péptido similar a glucagon (GLP-1), insulina. Estimulan el núcleo arcuato. Durante pérdida de peso secundaria a una restricción alimentaria se estimula el incremento de hormonas orexígenas (grelina, polipeptido inhibidor gástrico (GIP)) y se inhiben las hormonas anorexígenas (leptina, PYY, CK, amilina, glucagon, GLP-1), como resultado disminuye la saciedad e incrementa el nivel de apetito. La terapia farmacológica debería ser tomada en cuenta con o sin una dieta baja en calorías, en pacientes que no logran objetivos de pérdida de peso con modificaciones del estilo de vida.

#### Inhibición del apetito

A la fecha, dentro de la intervención farmacológica para el tratamiento de la obesidad se cuenta con múltiples opciones, de las cuales las combinaciones han tomado mayor relevancia por impacto y mantenimiento de peso obtenido hasta por 2 años. Dentro de las opciones actuales revisaremos a: lorcaserin y liraglutide como monoterapia y combinaciones con topiramato + fentermina, naltrexona + bupropion.

#### Lorcaserin

Agonista de receptor de serotonina 5HT<sub>2C</sub>, regula: saciedad, comportamiento digestivo, tolerancia a la glucosa y sensibilidad hepática a la insulina. Su estudio en pacientes diabéticos tuvo por objetivo determinar la eficacia y seguridad de su uso en esta patología, se monitorizaron: lípidos, glucemia en ayuno, HbA<sub>1c</sub>, HOMA-IR, insulina en ayuno y perímetro abdominal. Aproximadamente 50% de los pacientes con lorcaserin alcanzaron HbA<sub>1c</sub> <7%. No se obtuvieron resultados consistentes con lípidos. En pacientes con edad mayor a la media (53 años) y varones se asociaron a mayor pérdida ponderal.

La seguridad y tolerabilidad del medicamento es comparable a pacientes sin DM, con un riesgo de valvulopatía de novo de hasta el 2.9%. Su uso está indicado junto con dieta hipocalórica y actividad física en adultos con IMC >0 = 30Kg/m<sup>2</sup> o >0=27 Kg/m<sup>2</sup> junto con alguna comorbilidad (HAS, dislipidemia, DM). En pacientes no diabéticos se obtuvo una reducción de 5.81% de peso inicial a 1 año (vs placebo -2.16% con P < 0.001).

Su combinación con metformina y sulfonilurea se lograron cambios ponderales de -4.5% (BID) -5%(QD) comparado con placebo a 1 año. Como efectos secundarios más frecuentes se reportaron: náuseas, cefalea y nasofaringitis.

#### Fentermina y topiramato

La fentermina es un liberador de norepinefrina y dopamina (en menor proporción), inhibidor de recaptura de norepinefrina, aprobado en el tratamiento a CO de la obesidad. Las dosis propuestas son de 15-37.5 mg/d. Cuenta con metabolismo hepático 70-80% y vida media 19-24h. Con efectos adversos comunes de palpitaciones, irritabilidad e hipertensión. Su efecto como monoterapia a 15mg y 7.5mg/d que de -5.8% y 5.2% respectivamente.

El topiramato es un antiepiléptico usado también como profilaxis de migrañas, cuenta con muchos mecanismos de acción, entre los más importantes: Antagonista de receptores AMPA/KA con reducción de consumo compulsivo o adictivo de alimentos, inhibidor de anhidrasa carbónica impide lipogénesis, causa hipofagia secundaria a alteración de sensibilidad del gusto, aumenta la acción de insulina, mejora el transporte de glucosa y secreción de adiponectina reduciendo el riesgo metabólico. Se efectiviza como monoterapia a 96 mg vs 46 mg/d que de -6.1% y -5.8% respectivamente.

La combinación de fentermina/topiramato a seguimiento de un año obtuvieron un beneficio mayor a mayores dosis, 92 mg/d con pérdida ponderal de -8.8% en diabéticos y -12.4% en no diabéticos. Recomendando su administración en IMC 27.45 kg/m<sup>2</sup> con 2 o más co-morbilidades relacionadas: DM2, HAS, dislipidemia, pre-DM. Esta combinación fue bien tolerada, sin embargo los efectos secundarios más frecuentes fueron de: constipación, parestias y boca seca. Efectos psiquiátricos en el 23% de los pacientes tratados con dosis altas, motivo por el que se recomienda el seguimiento estrecho. Se contraindica su administración durante el primer trimestre de embarazo por riesgo de labio leporino y paladar hendido.

#### Naltrexona y bupropion de liberación prolongada

El bupropion es un inhibidor de recaptura de norepinefrina, usado en tratamiento de depresión y como ayuda en suspensión de tabaquismo. Estimula neuronas productoras de POMC en hipotálamo (liberando alfa-MSH que actúa en receptores MC4) incrementando saciedad y gasto de energía. Su efecto solo fue demostrado en pocos artículos con modesta reducción de peso a 300 mg/d de -3.6% a 24 semanas (por lo que no cuenta con aprobación de la FDA como monoterapia de obesidad). Este discreto efecto se explica por que las neuronas productoras de POMC también liberan beta-endorfinas que inhiben el efecto anorexigenico del alfa-MSH, de esta manera limitando su efectividad.

La naltrexona es un antagonista de receptor opioide, usado en tratamiento de adicciones al alcohol y opioides, metabolizado a nivel hepático por la enzima dihidro-deshidrogenasa, su metabolismo activa óbeta-naltrexol que es antagonista competitivo de receptores micro y capa-opioides causando efecto en la regulación de la ingesta calórica. Usado como monoterapia tiene un mínimo impacto a 50 mg/d de -2% a 24 semanas.

La idea de la combinación de naltrexona y bupropion nace con el fin de bloquear el efecto autoinhibitorio, de esta manera incrementando el efecto anorexigénico de bupropion. Gradualmente se fue escalando en dosis de la combinación para encontrar el beneficio máximo asociado a menor cantidad de efectos secundarios, se pudo determinar que el efecto secundario más frecuente fueron las náuseas, con mayor frecuencia de aparición a dosis de bupropion/naltrexona 400mg/48mg (23%). Durante la exposición a pacientes con comorbilidades como HAS, DM2 y DLP a dosis de bupropion/naltrexona 360mg/32mg se obtuvo un beneficio de pérdida de peso de -6.5% disminución de LDL -4.4%, en TRG de -7.3%, en HDL de +1.2 y HOMA-IR de -16.4%.

**Liraglutide**

Este medicamento obtiene disminución de peso por mecanismo combinado, tanto a nivel gastrointestinal como a nivel central. Suprime el apetito, retrasa vaciamiento gástrico y disminuye la captación de energía en pacientes con peso normal y obesos, como también en DM. Los receptores de GLP-1 se expresan nivel central regulando el apetito. Su efecto que notado durante tratamiento de DM2 a dosis bajas con 1.2 y 1.8 mg. Su uso a 3 mg ha demostrado reducir de peso en obesos a 20 semanas hasta de 14.4 kg, su combinación con orlistat y previa dieta baja en calorías mantuvo la pérdida ponderal por 3 años. Su uso asociado a 1 año dieta baja en calorías demostró un beneficio adicional de 6.2%.

**Recomendaciones**

La utilización de estas combinaciones de tratamiento cuenta con algunas contraindicaciones puntuales como presencia de patología valvular cardiaca en caso de lorcaserin, antecedentes de psiquiátricos en fentermina/topiramato, epilepsia y antecedente de infarto de miocardio en naltrexona/bupropion. Con la constante que en todos los casos a mayor dosis mayor probabilidad de efectos secundarios. El momento adecuado del inicio de tratamiento con inhibidores del apetito en pacientes obesos no diabéticos, se recomienda desde IMC de 30 kg/m2 y en diabéticos y/o con otras comorbilidades como HAS y DLP con IMC 27 Kg/m2, teniendo en cuenta las contraindicaciones ya mencionadas. Las asociaciones de estos medicamentos con las diferentes líneas de tratamiento en DM, son por el momento campo de investigación, de la misma manera existen nuevos candidatos en protocolo de estudio para el desarrollo de nuevas opciones de intervención. Está demostrado que posterior a la pérdida de peso, muchos mecanismos neuro-hormonales contrarreguladores inciden en el mantenimiento e incluso en la re expansión del tejido adiposo, determinando que muchos pacientes recuperen el peso perdido. Por este motivo la principal intervención durante el tratamiento y seguimiento es la creación de nuevos hábitos y conductas saludables para prolongar y perdurar este beneficio logrado.

**Cirugía bariátrica como tratamiento de la diabetes mellitus (DM)**

**Prof. Dr. Eligio Copari-Jiménez.** Medicina Interna. Profesor de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UMSA.

La cirugía bariátrica (CB) ha sido incluida como opción para el tratamiento de la diabetes mellitus por la American Diabetes Association en 2009 y la International Diabetes Federation en 2011.

Las indicaciones principales son: intentos fallidos de pérdida de peso y el compromiso del paciente para llevar un buen seguimiento y cuidados a largo plazo. Es recomendable cuando el IMC es >40 o > 30 con la DM u otras comorbilidades difíciles de controlar con el tratamiento óptimo. Es electiva cuando el IMC es > 35 o >30 si la DM u otras complicaciones no están controladas con el tratamiento óptimo.

La CB elimina notablemente la ingesta de medicamentos en algunos pacientes y puede reducir de manera importante la necesidad de tratamiento médico como hipolipemiantes y antihipertensivos además de disminuir los factores de riesgo CV. Sus efectos metabólicos, entre otros factores, dependen del tipo de cirugía: restrictivos, (Banda ajustable, gastrectomía vertical laparoscópica, gastroplastía), malabsortivo (Scopinario, cruce duodenal) o mixto.

Son 3 los mecanismos implicados en la resolución de la DM tras la cirugía bariátrica: Restricción calórica postprandial, pérdida de peso y disminución de la absorción de grasas y de carbohidratos

Los criterios de remisión de DM tras la cirugía son:

- Remisión parcial: HbA1c <6.5%, glicemia basal: 100-125 mg/dL, sin tratamiento farmacológico por al menos un año
- Remisión completa: HbA1c <6%, glicemia basal <100 mg/dL, sin tratamiento farmacológico por al menos un año.
- Remisión prolongada: al menos 5 años de remisión.

Predictores de remisión.- cuanto mayor es el tiempo de evolución de la DM, es menor la tasa de remisión. Se postula que cuadros con más de 15 años prácticamente no tienen remisión. Una mayor pérdida de peso también contribuye positivamente a la resolución de la DM. A mayor edad es menor la tasa de remisión; también se postula mejor efecto en el sexo masculino. El origen autoinmune de la DM o la DM tipo 1 se favorece menos con la CB. También existen resultados diferentes según la técnica operatoria. La tasa de remisión oscila entre 7 a 70% para la banda gástrica ajustable, 38- 98% con el bypass gástrico en Y de Roux, 52- 100% para la derivación biliopancreática y 33-85% para la gastrectomía vertical. La sensibilidad a la insulina es mejor tras el bypass gástrico en Y de Roux y es más rápida que tras la banda gástrica ajustable.

Los mecanismos por los que la CB consigue cambios metabólicos favorables, se basan en los procesos que rigen la iniciación de la ingesta de alimentos, su mantenimiento y la finalización del mismo, están reguladas por señales neurohumorales a través sustancias sintetizadas en el tracto gastrointestinal, páncreas, tejido adiposo y sistema nervioso central (SNC).

La presencia de nutrientes en el colon (principalmente las grasas) inhibe la secreción gastrointestinal superior, la motilidad y el tránsito (freno ileal). Las incretinas son algunos de los mediadores de este proceso. También se han identificado más de 50 adipocinas sintetizadas por los adipocitos con múltiples efectos sobre el metabolismo.

Las neuronas de los núcleos arcuato y del haz solitario son los dos principales puntos de recepción de señales relacionadas con el apetito y la saciedad, provenientes del tracto gastrointestinal, del páncreas y el tejido adiposo. Estos mismos centros neuronales emiten, a su vez, señales relacionadas a otras regiones del sistema nervioso central; integrando de esta manera, todo un sistema que mantiene la homeostasis de la ingesta alimentaria.

**Ghrelin.**- Péptido secretado por el fondo del estómago, píloro, páncreas y el hipotálamo. Los niveles plasmáticos de ghrelin aumentan casi al doble en ayunas y descienden dentro de la primera hora de las comidas. Ejerce su acción en el núcleo arcuato que posee dos grupos de neuronas involucradas en el control de la ingesta alimentaria: Un primer grupo expresa neuropéptido Y (NPY) y la proteína asociada a agouti (AGRP), ambas estimulan el apetito, el segundo grupo expresa proopiomelanocortina (POMC) y el transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART), los cuales inhiben el apetito. La ghrelin también se expresa en neuronas del núcleo arcuato que estimulan a las células productoras de NPY, AGRP e inhibe a las productoras de POMC. Disminuye la secreción de adiponectina y estimula el consumo de alimentos, así como la secreción de cortisol, adrenalina y hormona del crecimiento. Induce un aumento de la lipogénesis y el depósito de triglicéridos en el adipocito e inhibe la oxidación lipídica, reduce del consumo energético a partir de una disminución de la utilización de grasas.

**Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1).** Secretado por las células L del íleon distal y el colon en presencia de nutrientes. Con vida media < a 2 minutos, es inactivada por la enzima dipeptidil peptidasa IV. En el páncreas, potencia la síntesis y secreción de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes (efecto incretina). Inhibe la secreción de glucagón y disminuye la motilidad gástrica. En el sistema nervioso central provoca saciedad. En modelos experimentales estimula la proliferación e inhibe la apoptosis de las células beta. En la DM los niveles circulantes de GLP-1 se encuentran disminuidos; aunque conservan su propiedad insulinotrópica.

**Colecistoquinina (CCK).**- Es una enzima con efecto anorexígeno producida en el SNC, en las células I de la mucosa duodeno-yeyunal ante la presencia de ácido, proteínas y lípidos. El efecto saciante de la CCK, fue descrito por primera vez en ratas en 1973. Su acción es mediada por dos tipos de receptores: Tipo 1, están localizados en las terminaciones aferentes vagales entéricas desde donde son conducidos los mensajes de saciedad al núcleo del haz solitario y Tipo 2, están en el cerebro; en estos actúa la CCK liberada en el SNC provocando efecto anorexígeno. En animales de laboratorio, la CCK provoca saciedad mediante la estimulación de la secreción del PYY e inhibición de ghrelin.

**Oxintomodulina (OXM).**- Es un péptido secretado en las células L del intestino distal en respuesta a los nutrientes ingeridos. Retrasa el vaciamiento gástrico, reduce la secreción pancreática exocrina, inhibe el apetito e incrementa el gasto energético. La administración de OXM en sujetos con sobrepeso y obesos disminuye la ingesta alimentaria y el peso corporal.

**Péptido YY.**- Secretado por las células L del íleon terminal y el colon después de la ingestión de alimentos. La principal forma circulante (PPY 3-36) se une a un receptor en el hipotálamo, disminuye el apetito y la ingesta de alimentos. El aumento de los niveles de PPY después de la cirugía tanto en obesos como diabéticos explica la saciedad beneficiosa y efectos metabólicos positivos de este procedimiento.

Estudios demuestran que los obesos requieren mayor ingesta calórica para que el PYY3-36 alcance niveles plasmáticos necesarios para generar la sensación de saciedad, en comparación con personas sanas.

Se han propuesto hipótesis para explicar cómo la CB mejora el control de la DM, controla el apetito y disminuye el peso corporal:

• **Hipótesis del intestino posterior.**

El paso directo de los alimentos hacia el intestino distal sobrestimula a las células secretoras de GLP-1, péptido YY y la oxintomodulina. Estas ejercen efectos anoréxicos e insulínotropicos en diversos grados, mejorando así la homeostasis de la glucosa y la diabetes.

• **Hipótesis del intestino anterior.**

El paso de nutrientes por el intestino proximal estimula la producción de un factor no identificado con efecto anti-incretina lo que provoca resistencia a la insulina y el control glucémico anormal. La exclusión quirúrgica del intestino proximal reduciría la producción de las anti-incretinas y promovería la mejor secreción y acción de la insulina.

## Obesos metabólicamente sanos: Siguen estando sanos?

**Prof. Dr. Jorge Solano-López.** Médico especialista en medicina interna. Miembro Titular de la Sociedad Paraguaya Medicina Interna y de la Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis. Expresidente de la SOLAT  
**Resumido por SCR**

WHO para el 2030 habrán 600,000,000 obesos?. Obesidad y pobreza un nuevo desafío de salud pública

**Plan of action to prevent childhood obesity considered at PAHO directing council.** 29 de septiembre - 3 de octubre 2014 "...es urgente detener el avance de la epidemia de obesidad en nuestra región que está comprometiendo la capacidad de nuestros sistemas de salud pública"

**Consulta 1.** Hombre, 54 años, contador. Síntomas: Fatiga matutina, dolor lumbar frecuente. Hábitos fisiológicos: estreñimiento. Examen físico: FC 90/m PA 125/80. Peso: 89 kg. Altura: 1,68 cm IMC: 32kg/m<sup>2</sup>. Laboratorio: Hto.43 % Glicemia Ayunas 98 mg/dL, c-LDL 90 mg/dL, c-HDL 38 mg/dL, TG 158 mg/dL

**Consulta 2.** Mujer, 48 años, ama de casa. Síntomas: cefalea, disnea, dolor de rodillas. Hábitos fisiológicos: estreñida, IVU repetidas. Examen físico: FC 95/m PA 150/95. Peso: 70 kg, Altura: 150 cm. IMC: 31kg/m<sup>2</sup>. Laboratorio: Hto.40 % Glicemia Ayunas 168 mg/dL, c-LDL 170 mg/dL, c-HDL 30 mg/dL TG 220 mg/dL

La obesidad es una condición crónica caracterizada por exceso de grasa del cuerpo con efectos adversos para la salud, calidad de vida y expectativa de vida (IMC > 30). La tasa de mortalidad CV y muerte por toda causa aumenta con el incremento del IMC

**Obesos metabólicamente sanos:** Perfil lipídico normal, tolerancia a la glucosa normal, presión arterial normal, No DM2 ---obesidad benigna---

Preguntas prácticas: 1. Cuál es el efecto que produce el "estado metabólico" en el riesgo CV y mortalidad en las personas con peso normal, sobrepeso y los obesos? y 2. Cuáles son las características clínicas de estos fenotipos metabólicos?

**Personas con el diagnóstico clínico de obesidad definido por IMC pero sin factores de riesgo CV** 22,203 OMS 5,2 % (seguimiento promedio de 7 años) **Muertes CVD:** 604 **MTC:** 1.868 (*J Clin Endocrinol Metab* 97:2482-2488)

Resultados: Los Obesos sin Factores de Riesgo (OMS) no tienen mayor riesgo de ECV. El riesgo de mortalidad fue comparable a NO Obesos Metabólicamente SANOS. En ausencia de FR CV la obesidad por sí misma no parece ser un factor de riesgo CV y de mortalidad. En conclusión, "Los hallazgos sugieren que los factores de riesgo metabólicos son más importantes predictores de enfermedad CV que la adiposidad general"

Consulta 1 Al hombre de 54 años, le diremos: *Ud. No tiene criterios de enfermedad metabólica, tiene obesidad, pero...vaya tranquilo, Ud es un obeso metabólicamente sano (OMS)....no va a tener problemas CV...y esos kilitos de más tampoco le van a matar...*

Asociación del fenotipo OMS con la incidencia de ECV y DM2 Criterios del ATP-III "seguimiento de 17 años" (1991-93 al 2009). Metabólicamente healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study, 7,122 pacientes, 70.4% (5,015) sanos metabólicos, 9.2% (657) obesos. Fenotipo OMS 3.9% (279) del total 42.5% de la población obesa. 828 ECV (4.5% OMS - 8% OME) 798 DM2 (6.0% OMS - 16.0% OME).

Comparando con personas de peso normal SOBREPESO (HR ¼ 1.36, 95% CI: 1.17, 1.57) - OBESOS (HR ¼ 1.89, 95% CI: 1.51, 2.37), es decir, aumento del riesgo de ECV y de DM. Comparando con metabólicamente sanos (independiente de obesidad o no): los metabólicamente enfermos tenían mayor riesgo de ECV y DM.

**Conclusión 1.** Para DM2, el fenotipo OMS tiene menor riesgo que el OME. 2. El riesgo ECV es elevado en ambos fenotipos. 3. El estado OBESIDAD pesa más que el impacto del estado metabólico para el riesgo ECV.

Entonces en la consulta 1, al hombre de 54 años le diremos *Ud. No tiene criterios de enfermedad metabólica, tiene obesidad, pero...yo no estaría tranquilo, Ud es un OMS....va a tener problemas CV...se puede volver diabético...y esos kilitos de más incluso le van a matar...*

Estudio para determinar el efecto del status metabólico sobre mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares. En personas con peso normal, sobrepeso, obesos. Estudio de 6 grupos de pacientes: (peso normal sanos, peso normal enfermos, sobrepeso sanos, sobrepeso enfermos, obesos sanos, obesos enfermos). Número: 61,386 personas; (3,988 eventos). OMS ([RR], 1.24; 95% CI, 1.02 to 1.55) aumento de riesgo de eventos CV comparados con personas de peso normal metabólicamente sanos, solo cuando se consideran estudios con ≥ 10 años de seguimiento-

**La OMS no parece ser una condición benigna.** Esto implica la promoción de pérdida de peso prudente en SP/OB y el control adecuado de los FR. **Conclusión:** Comparado con personas de peso normal y metabólicamente sanas, **los obesos tienen un riesgo aumentado de eventos adversos en el largo plazo**, aún en ausencia de componentes metabólicos anormales. **Esto sugiere que no existe patrón sano cuando existe aumento de peso.**

*Ahora, que le diremos al paciente de la consulta 1?, Ud. no tiene criterios de enfermedad metabólica...En unos 10 años, puede que empiecen los problemas...enfermedades del corazón...Ud puede que esté más sano que el flaquito que acaba de salir...él tiene hipertensión y colesterol alto...Pero Ud tiene una enfermedad...obesidad...*

El concepto OBESIDAD por IMC es insuficiente en forma aislada para evaluar el riesgo CV, desarrollo de DM. No existe aún un concepto universal de salud/enfermedad metabólica. A la evaluación global de riesgo se deben incorporar la AIA, perfil inflamatorio y factor fitness. De ninguna manera y en ninguna circunstancia se puede hablar de OBESIDAD BENIGNA...OBESO SANO...La consulta 2, la paciente de 48 años de edad tuvo infarto de miocardio

## Rompiendo paradigmas en obesidad

**Prof. Dr. Lucio Criado.** Médico Clínico. Profesor de posgrado de Diabetes y Metabolismo. Universidad Católica Argentina. Vicepresidente Sociedad Argentina de Medicina. Magister en Farmacopolítica

La obesidad es una enfermedad epidémica en el siglo XXI, debido al estilo de vida sedentario asociado a la cultura alimentaria. La Real Academia Española de la lengua define: *“Un paradigma es el resultado de los usos, y costumbres, de creencias establecidas de verdades a medias; un paradigma es ley, hasta que se constituye uno nuevo”*. Procuraré mostrar como han muerto viejos mitos o paradigmas al respecto.

**Paradigma:** La obesidad es un problema estético. Error. Es un problema de salud pública. La OMS refiere que hay más de 1,000 millones de habitantes con sobrepeso y 300 millones son obesos. Es responsable del 44% de los casos de diabetes, 23% de la cardiopatía isquémica y 7 ¼ de los cánceres.

**Paradigma:** La obesidad es propia del paso de los años. Error. Los niños menores de 5 años donde ambos padres son obesos tienen mayor posibilidad de padecer obesidad en la adultez que aquellos que tienen un solo padre obeso. Los niños delgados en los primeros años de vida son más flacos a los 21 años que los obesos.

**Paradigma:** El IMC es el mejor predictor de mortalidad cardiovascular.

Error. La obesidad central es mejor predictor. El índice cintura/cadera es mejor predictor, demostrado por el estudio Interheart.

**Paradigma:** El HOMA IR es el mejor marcador de insulino resistencia. Error. La insulinemia es variable por su pulsatilidad. Deberían tomarse 3 extracciones de sangre cada 5 minutos midiendo glucemia e insulina. La insulino resistencia se puede evaluar con la relación cintura/cadera. Acantosis Nigricans, acrocordones, hipertrofia parotídea.

**Paradigma:** La obesidad es responsable de la DM 2. Error. Más del 50% de los DM 2 tiene IMC menor de 29.9

**Paradigma:** La obesidad es igual a insulino resistencia. Error. Hoy en día sabemos que hay individuos con IMC menor de 30 y metabólicamente no sanos (inflamados) e individuos con obesidad que hacen actividad física y son metabólicamente sanos.

**Paradigma:** Para estar saludable hay que bajar muchos kilos. Error. Bajar 5 a 6 kg reduce un 25% la mortalidad total y 28% la enfermedad cardiovascular.

Con el paso del tiempo y el avance del conocimiento, lograremos construir nuevos paradigmas que ayuden a combatir esta epidemia global. Es fundamental que se transforme en política de estado una sana nutrición a lo largo de toda la vida y mantener un estilo de vida saludable.

## Simposio de mediodía: Manejo del paciente gerente

### Es diferente el manejo del paciente diabético gerente

**Prof. Dr. Luis Cámara** Médico especialista en Geriátrica. Jefe Sección de Medicina Geriátrica. Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano. Sociedad Argentina de Medicina. Buenos Aires, Argentina

**Adaptado del informe de la American Diabetes Association Diabetes Care 2016 Jan; 39**

Los pacientes diabéticos mayores deben ser considerados de manera diferentes que los adultos de 40 a 60 años dado que las comorbilidades impactan de manera significativa en estos pacientes. Así, que la valoración del adulto mayor con diabetes (DM), debemos decir a modo de aforismo “que el valor de glucemia del paciente, es lo menos importante”. Por tal motivo hay varios aspectos a enumerar que tienen especial consideración en este grupo etáreo como los siguientes “síndromes geriátricos”

**La cognición:** La DM aumenta la incidencia de todas las causas de demencia, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, en comparación con las tasas en personas con tolerancia normal a la glucosa, estudio clásico de las monjas. Estudios no validados han demostrado que el buen control metabólico enlentece la aparición del daño cognitivo. Hay científicos que han relacionado la resistencia cerebral de insulina, llamando al Alzheimer una diabetes tipo 3 sumado a promisorios resultados con la insulina intranasal en el freno del desarrollo de la demencia.

Y a partir de la disfunción cognitiva hace que sea difícil para los pacientes realizar tareas complejas de autocuidado, como la monitorización de la glucosa y el ajuste de las dosis de insulina. También impide su capacidad para mantener adecuadamente el tiempo y el contenido de la dieta. Cuando los médicos están manejando estos tipos de pacientes, es fundamental simplificar los regímenes de medicamentos e involucrar a los cuidadores en todos los aspectos de la atención.

**La sarcopenia y fragilidad** Las principales causas relacionadas con la sarcopenia incluyen nutrición inadecuada, inactividad física o desuso, cambios hormonales relacionados con la edad, como la hormona sexual y la hormona del crecimiento, la pérdida de neuronas motoras, la aterosclerosis, la obesidad, la resistencia a la insulina y las citoquinas inflamatorias. En la DM se acelerará la reducción de la masa muscular y la fuerza, porque la hiperglucemia, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la resistencia a la insulina, las citoquinas inflamatorias y los cambios endocrinos asociados con la DM tienen efectos adversos en el músculo. Esto predispone caídas, fracturas y la consiguiente discapacidad, en estos pacientes un episodio de hipoglucemia puede tener consecuencias incapacitantes. La incontinencia puede empeorar en pacientes mal controlados con glucosuria incrementada, y los pacien-

tes con inestabilidad postural, la frecuencia urinaria nocturna lo predisponen a caídas

**Hipotensión ortostática:** es frecuente en estos pacientes, sobre todo los que tienen presión sistólica elevada en reposo, pero franco descenso postural y/o posprandial generando hipoflujo cerebral y sus consecuencias clínicas

**Hipoglucemias:** los diabéticos ancianos son propensos a las hipoglucemias, ya que por diversos motivos sumados a falla renal incipiente, empeoramiento de autocuidados, mala administración de insulina y/o fármacos, alteraciones en la dieta, episodios febriles, predisponen a la hipoglucemia. Una vez ocurrido el evento debemos valorar la cognición y asegurar la administración de los medicamentos.

**Depresión,** está duplicada en este grupo etáreo y conlleva a empeoramiento de los autocuidados, por lo tanto es importante su detección sistemática. Su tratamiento mejora el cumplimiento de las metas terapéuticas.

**Valoración de enfermedad vascular:** esta población tiene especial daño vascular y su cribado parece lógico aún en ausencia de síntomas, ya que puede jerarquizar la terapéutica, por lo que medidas preventivas resultan muy oportunas

Ser cuidadoso en pacientes con deterioro funcional y con expectativa de vida reducida donde las metas deberían ser menos agresivas que en jóvenes.

Tratamiento sensibilizadores de insulina

La metformina es el agente de primera línea en adultos mayores con DM tipo 2. Sin embargo, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca significativa. Dado que los niveles séricos de creatinina no reflejan adecuadamente la función renal en las personas mayores (las pérdidas de masa muscular están asociadas con afecciones crónicas y disminución funcional), se ha recomendado una recolección cronometrada de orina para evaluar la depuración de creatinina, especialmente en los mayores de 80 años. La metformina puede interrumpirse temporalmente antes de los procedimientos, durante las hospitalizaciones y cuando una enfermedad aguda puede comprometer la función renal o hepática. Las tiazolidinedionas deben utilizarse con mucha cautela en aquellos con o en riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y se han asociado con fracturas.

### Secretagogos de Insulina

Las sulfonilureas y otros secretagogos de insulina se asocian con hipoglucemia y deben usarse con precaución. La gliburida está contraindicada en adultos mayores. La insulina también puede causar hipoglucemia, y su uso requiere que los pacientes o cuidadores tengan buenas habilidades visuales y motoras y capacidad cognitiva.

### Terapias basadas en incretinas

Los agonistas de la GLP1 y los inhibidores de la DPP 4 tienen pocos efectos secundarios, pero sus costes son altos, y requieren habilidades visuales motoras y cognitivas

### Inhibidores de cotransportador 2 de sodio-glucosa

Los SGLT2 ofrecen una vía oral, que puede ser conveniente para adultos mayores con diabetes; sin embargo, la experiencia a largo plazo es limitada a pesar de los datos iniciales de eficacia y seguridad reportados con estos agentes.

## Dislipidemias, manejo en el adulto mayor ¿tratar o no tratar?

**Prof. Dr. Miguel Angel Falasco.** Medicina Interna. Jefe de Docencia e Investigación. Paspresidente de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA). Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT)

Los avances científicos y tecnológicos han permitido un incremento en la expectativa de vida lo que ha llevado a un incremento progresivo de adultos y un número cada vez mayor de personas por encima de los 65 años de edad. La OMS estima que la dislipidemia está asociada con más de la mitad de los casos de muerte por enfermedad coronaria, representando más de 4 millones de muertes por año. En que radica esta problemática? en que más del 80% de los individuos que mueren por enfermedad arterial coronaria son mayores de 65 años. En virtud de lo planteado trataremos de contestar 5 interrogantes.

### 1. ¿El colesterol alto es un factor de riesgo para todas las causas de muerte y mortalidad CV en las personas muy mayores?

La edad es un importante factor de riesgo independiente e inmodificable para enfermedad coronaria. El efecto neto de estos cambios celulares que se producen con el envejecimiento se traduce en un aumento de los niveles de ácidos grasos libres que aumentan el riesgo de enfermedad CV sumado a las alteraciones propias de la pared de las arterias. Todo ello conduce a un aumento de la aterosclerosis, teniendo mayor probabilidad de desarrollar un fenómeno CV que en definitiva va a acortar las expectativas de vida. Hay estudios que han demostrado, "The Kaiser Permanent Coronary Heart Disease in the Elderly Study", que la hipercolesterolemia fue un factor de riesgo importante de enfermedad coronaria a medida que los individuos envejecían. En consecuencia, la hipercolesterolemia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad CV en los adultos mayores

### 2. ¿Teniendo en cuenta que la hipercolesterolemia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad CV en los adultos mayores se los debe tratar, que estudios lo avalan?

Hay estudios de prevención primaria que demostraron que es efectivo el tratamiento como el AFCAPS/ TexCAPS, uno de los primeros ensayos clínicos realizados en mayores de 65 años sin enfermedad CV establecida, en donde de los 6,605 pacientes enrolados un 22% eran mayores de 65 años. El uso de lovastatina 20 a 40 mg versus placebo, con colesterol normal o ligeramente elevado, durante 5 años, redujo en esta población un 37% los eventos CV. El estudio PROSPER, es uno de los estudios más importantes en prevención primaria, ya que solo se tomó población de la tercera edad y mostró la eficacia del tratamiento con 40 mg de pravastatina vs placebo en 5,804 hombres y mujeres, con edades entre 70 y 82 años a través de una disminución del riesgo CV del 15%.

En prevención secundaria el estudio Heart Protection Study (HPS), tal vez el más importante en cuanto a cantidad de pacientes reclutados 20,536 pacientes, de los cuales el 28% tenía más de 70 años, con antecedentes de enfermedad coronaria, aterosclerosis, DM o hipertensión arterial, comparó la respuesta del colesterol al tratamiento con 40 mg/día de simvastatina vs placebo, comprobándose una disminución de la mortalidad global del 13%, y de los eventos CV del 24%. También se observó beneficio en el uso de estatinas en la reducción de eventos CV en otros estudios de prevención secundaria como el 4S, CARE,

LIPID. Sin embargo hay otros estudios con menor cantidad de pacientes enrolados como el estudio Leiden 85-plus que incluyó 724 pacientes con edades mayores a 85 años. Los resultados mostraron que para estos pacientes en la novena década de la vida, la mortalidad total fue más alta en el grupo con niveles más bajos de colesterol sérico, fundamentalmente por presentar mayor asociación a cáncer o a infecciones. También hay otros estudios que no han reportado beneficios en el tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos mayores como el EPESE (The Established Population for Epidemiological Studies in the Elderly Study). Respondiendo nuestro segundo interrogante podemos establecer que se necesitan ensayos clínicos mejor diseñados que dan cuenta de la heterogeneidad de esta población y que por lo tanto la decisión de indicarle tratamiento a las hipercolesterolemias en los individuos ancianos debe ser individual, dependiendo de la expectativa de vida, la edad biológica, capacidad funcional y medicación que reciben.

### 3. ¿Son las estatinas las indicadas para el tratamiento y si son beneficiosas cual es la mejor dosis que deben recibir estos pacientes?

Indudablemente que las estatinas son el mejor fármaco porque no solo inhiben la síntesis de colesterol sino por las acciones que tienen sobre el endotelio vascular reduciendo el estrés oxidativo, inhibiendo la síntesis de tromboxano A2 (acción anti trombótica), favoreciendo la disminución de los mediadores inflamatorios y la reversión de la disfunción endotelial, verdaderas acciones pleiotrópicas.

Hay estudios que revelan que los tratamientos con dosis altas de estatinas reducen más la mortalidad, sin embargo con base al papel que juega primordialmente la edad, las dosis de estatinas han sido cuestionadas con frecuencia debido a la posibilidad de potenciar los efectos secundarios indeseables en las personas de la tercera edad, como el desarrollo de trastornos de memoria, demencia y diabetes. La prescripción en los ancianos se ha convertido en la actualidad en una cuestión compleja que tiende a incrementar el uso irracional de los fármacos, los errores de medicación, los efectos adversos, así como la subutilización o sobreutilización de éstos. Los pacientes adultos mayores están en mayor riesgo de estas complicaciones a medida de que la función renal declina y aparecen otras comorbilidades. La recomendación es comenzar con el uso de estatinas de intensidad moderada

### 4. Comenzado el tratamiento, ¿Hasta qué nivel bajar los niveles de colesterol?

En personas de edad avanzada la reducción del LDL por debajo de 70 mg/dL se acompaña de beneficios adicionales, de acuerdo a un subanálisis del estudio PROVE-IT, en donde el tratamiento intensivo con estatinas (atorvastatina 80 mg/día) frente a un tratamiento moderado (pravastatina 40 mg/día) para prevenir la aparición de nuevos eventos coronarios en pacientes que habían sido ingresados por síndrome coronario agudo obtuvo mayores beneficios. No obstante hay algunos informes que han observado una curva en "J" en los adultos mayores es decir que son beneficiosos en cuanto a la reducción de los eventos CV el descenso del colesterol hasta cierto punto, a partir del cual los niveles de colesterol más bajos se asociaron paradójicamente a un aumento del riesgo CV. Por lo tanto las metas para este grupo etareo siguen siendo materia de controversia, faltan mayores ensayos clínicos para llegar a una conclusión final por lo que no es conveniente fijarse objetivos, las decisiones deben ser individualizadas, siguiendo el juicio clínico, evaluando los beneficios por sobre los riesgos y siempre considerando la esperanza y la calidad de vida.

### 5. ¿Que hacer cuando no hay respuesta o intolerancia a las estatinas?

Ante la intolerancia a las estatinas: insistir en medidas no farmacológicas, reducir la dosis o cambiar a otra estatina y si persiste cambiar de fármaco hipolipemiente. Ante la falta de respuesta hoy a través del estudio IMPROVE IT ha quedado demostrado que la combinación de estatinas con ezetimiba es mucho más efectiva. Hoy en día existen otras alternativas como los inhibidores de la PCSK9 aunque la experiencia es limitada sobre la seguridad a largo plazo en este tipo especial de población.

En conclusión podemos decir que la prescripción en los adultos mayores se ha convertido en la actualidad en una cuestión compleja en donde la meta fundamental en el tratamiento de las hipercolesterolemias en este grupo poblacional debe ser individual, requiriendo de una evaluación multidimensional de los riesgos y beneficios de las conductas médicas, con la premisa de que además de prevenir, estemos mejorando la calidad de vida.

## Hipertensión en el Adulto Mayor: Cual la meta y el mejor antihipertensivo?

**Dr. Felipe Melgar** Médico especialista en geriatría y gerontología. Expresidente de la Sociedad Boliviana de Geriatría y Gerontología. Docente responsable del diplomado de Geriatría y Gerontología. Universidad NUR, Santa Cruz, Bolivia

La hipertensión arterial (HTA) en el adulto mayor (mayor de 60 años) tiene una prevalencia cercana al 70% en todas sus formas: HTA sistólica aislada, diastólica aislada o ambas, un metanálisis sistemático realizado por Picon y colaboradores de 16 estudios realizados en el Brasil (Am J Hypertension 2013), con más de 13,000 individuos y cubriendo de 1980 a 2010 mostró una prevalencia de 68,9%.

Queda definida como HTA valores mayores a 140/90 mmHg tomada como el promedio de tres medidas en dos visitas al consultorio (JNC8), siendo recomendado realizar MAPA para descartar hipertensiones de bata blanca (J Geriatr Cardiol 2015; 12(3):196-201.)

El tratamiento eficaz para reducir la PA a la meta es la intervención modificable más importante para mejorar tanto la sobrevida así como la calidad de vida de los adultos, especialmente los adultos, que son los más afectados. (Kaplan's clinical hypertension. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. p. 1-17.)

Encontrar consensos en tratamientos es una tarea complicada, para comenzar la edad ya es un componente de controversias, 60 años en la población general es el punto de corte utilizado por JNC8 2014, 80 años de edad es la definición de "very old" por el Programa Canadiense de educación sobre la hipertensión, precaución cuando se utilizan antihipertensivos en pacientes "frágiles" y modificar las metas frente a la presencia de comorbilidades como DM, insuficiencia renal crónica, demencia, ACV previos y expectativa de vida.

Pocos estudios se han realizado en pacientes de edad avanzada para determinar objetivos óptimos de PA, niveles óptimos en los que se

debe iniciar el tratamiento y la terapéutica óptima. Los estudios incluyen el SHEP y el metaanálisis HYVET (N Engl J Med. 2008; 358:1887-1898.). La conclusión es que hay un beneficio significativo en el tratamiento de la HTA sistólica o diastólica de moderada a severa en adultos mayores de 60 años en la reducción de la morbimortalidad CV y cerebrovascular. El beneficio en términos de mortalidad por todas las causas sólo se observó en adultos de 60 a 80 años y no se observó en mayores de 80 años. La mayoría de los ensayos utilizaron la terapia escalonada para alcanzar un objetivo de PA, con un diurético tiazídico siendo la elección de primera línea para la mayoría de los ensayos.

Las guías de la ACCF/AHA, desarrollada por consenso de expertos, fue una actualización que pretendía poner los resultados del ensayo HYVET en perspectiva en guías actualizadas. La PA objetivo en HYVET fue PAS inferior a 150 o PAD menor de 80. Aunque la recomendación de consenso de ACCF/AHA fue que hay beneficios de tratar a adultos mayores de 80 años para reducir los objetivos de PA, se llegó a la conclusión de que no estaba claro si el objetivo de la PAS debe ser el mismo para las personas de 65 a 79 años frente a los 80 años de edad y mayores.

Los objetivos de la PA en adultos mayores han sido puestos en duda por los resultados del ensayo SPRINT con dos grupo PAS <120 mmHg versus PAS <140 mm Hg. Los eventos adversos fueron más altos pero no estadísticamente significativos en el grupo de tratamiento intensivo, incluyendo hipotensión, síncope, lesión renal aguda y anomalías electrolíticas(JAMA. 2016;315:2673-2682)

Como conclusión, el tratamiento, el objetivo, la droga a escoger en los adultos mayores debe ser una decisión individualizada entre el estado físico (robusto vs frágil) comorbilidades presentes, drogas utilizadas para otras enfermedades para evitar interacción medicamentosa indeseable, lesiones de órganos diana, expectativa de vida.

## Simposio: Dislipidemia y diabetes

### Fisiopatología de la dislipidemia diabética

**Prof Iván Darío Sierra Ariza M.D, PhD** Médico especialista en Diabetes y Nutrición. Expresidente de la Asociación Colombiana de Obesidad. Expresidente de la SOLAT. Expresidente de la ALAD. Director Ejecutivo de la SOLAT

#### ¿Cuales son las alteraciones lipídicas en los pacientes con Diabetes Tipo 2 (DM)?

Existen cuatro alteraciones frecuentes:

1. Generalmente tienen niveles de colesterol de LDL por encima de las metas y adicionalmente presentan alteraciones en las características físico-químicas de las LDL; esto es, presentan unas LDL, más pequeñas y más densas que los pacientes sin diabetes. Las LDL pequeñas y densas filtran con mayor facilidad la intima arterial, se oxidan con mayor facilidad y tienen mayor afinidad por el receptor scavenger de los macrófagos, por lo que favorecen la generación de las células espumosas. Debido a todo esto, los individuos con un fenotipo de LDL pequeñas y densas, portan un riesgo CV hasta tres veces superior al de la población general independientemente de otros factores de riesgo.
2. Tienen un colesterol de HDL bajo, en promedio 10 a 15% más bajo.
3. Los niveles de triglicéridos en ayuno es superior al de la población general y los niveles posprandiales suben más y tardan más en descender (hiperlipemia postprandial)
4. Las lipoproteínas remanentes, resultado de catabolismo parcial de las VLDL y los quilomicrones, son más ricas en colesterol (cuantificado indirectamente mediante el colesterol no HDL) y por tanto más aterogénicas

#### ¿ Por qué se presentan estas alteraciones ?

La enzima encargada de hidrolizar los triglicéridos de quilomicrones y VLDL en ácidos grasos y glicerol es la lipoproteínlipasa 1 (LPL1) o lipasa extrahepática, presente en el endotelio de los capilares del tejido adiposo. La LPL1 es activada por la insulina y la apoproteína Apo CII, en los pacientes con DM hay resistencia a la insulina, de manera que la activación de LPL1 es deficiente y los quilomicrones y VLDL, no se liberan suficientemente de sus triglicéridos, quedando unos remanentes grandes y ricos en triglicéridos. Estos remanentes interactúan con las lipoproteínas HDL y LDL en un proceso mediado por la

enzima PTEC (Proteína de Transferencia de Esteres de Colesterol), en el cual HDL y LDL les ceden ester de colesterol a los remanentes y estos ceden triglicéridos a las HDL y LDL.

Las HDL y LDL, que son lipoproteínas cuya función no es transportar triglicéridos, ven entonces alterada su composición. Posteriormente los triglicéridos de HDL y LDL son hidrolizados por la lipasa hepática presente en el endotelio de los sinusoides hepáticos, dando como resultado la generación de unas HDL pobres en colesterol y las ya mencionadas LDL pequeñas y densas.

### Aterosclerosis y aterotrombosis: Rol del colesterol y los triglicéridos

**Prof. Dr. Lucio Criado.** Médico Clínico, Profesor Posgrado Diabetes y Metabolismo. Universidad Católica Argentina. Vice-Presidente Sociedad Argentina de Medicina. Magister en Farmacopolítica.

La palabra aterosclerosis proviene del griego, atheros (masa blanda, semilíquida) y escleros (endurecimiento). Estas dos son las propiedades características de las lesiones en la aterosclerosis: lugares con material blando y semilíquido, con núcleo de conglomerados de lípidos libres ricos en colesterol, y otros con material fibroso, endurecido. En la aterosclerosis hay acumulación de material anormal en la íntima de grandes y medianas arterias de todo el organismo. En este material anormal predominan los elementos inflamatorios, hay acumulación de macrófagos, células espumosas, depósitos de colesterol libre, aumento de la matriz extracelular, necrosis, células musculares lisas que han migrado desde la capa media, transformándose en células fibrosas. Virchow postuló que este proceso se inicia con una micro-injuria del endotelio, que colocaba en marcha una reacción de defensa inflamatoria del tejido arterial.

Existen factores de riesgo modificables y no modificables. Los factores

de riesgo no modificables son la edad, el sexo masculino y el antecedente familiar de enfermedad coronaria precoz en familiares directos. Los factores de riesgo modificables son el aumento de colesterol total o del c-LDL, disminución del c-HDL, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus. En los últimos años se ha visto que los triglicéridos secundarios a la insulinoresistencia y el sedentarismo cultural ocupan un rol relevante en los eventos vasculares. Se asocia la placa de ateroma joven con el concepto de accidente de placa y el estado protrombótico. En base a estos conocimientos la mirada se dirige hacia la condición inflamatoria, la PCR, el Inhibidor del Activador del Plasminógeno (PAI 1), el fibrinógeno y las Interleukinas.

Centrados en el aumento de estos factores inflamatorios, el hígado responsable de esto, juega un rol clave. El hígado graso no alcohólico (rico en TG) y la esteatohepatitis asociados a la hipertrigliceridemia plasmática y acúmulo de la grasa esplácnica generan el aumento de estos marcadores y favorecen la evolución hacia la DM 2.

Este fenómeno se expresa semiológicamente con el aumento de peso, de la circunferencia abdominal, del IMC y de la relación cintura/cadera, la aparición de acantosis nigricans, acrocordones. Finalmente el colesterol contribuye a la formación de la placa y los triglicéridos al accidente de la misma mediando una condición inflamatoria protrombótica.

## Estatinas y diabetes

**Prof. Dr. Luis Cámara** Médico especialista en Geriátrica. Jefe Sección de Medicina Geriátrica. Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano. Sociedad Argentina de Medicina. Buenos Aires, Argentina

Muchos ensayos clínicos han demostrado la seguridad y tolerabilidad de las estatinas con una relación de riesgo / beneficio y sus efectos adversos transitorios y leves como cefaleas, somnolencia, alergias, mialgias y rabdomiólisis, alteraciones hepáticas y síntomas gastrointestinales. Quedando los musculares y hepáticos como los más impactantes y con cierta frecuencia motivo de suspensión terapéutica. Llegando hasta el 3 al 4 % de la totalidad de los pacientes involucrados en ensayos clínicos siendo de gravedad menos del 1%.

Pero recientemente surgieron evidencias que el uso de estatinas puede estar asociado la aparición de nuevos casos de diabetes (DM), llevando a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos a emitir un cambio en la etiqueta de seguridad. Por otra parte el American College of Cardiology, analizando los estudios post hoc, de intervención, dieron resultados contradictorios al respecto de la inducción de DM por estatinas

Para complejizar un poco más el tema. Se observaron datos respecto a heterogeneidad de inducción a DM dependiente del tipo de estatinas y de la región del ensayo. También se analizaron las dosis e intensidad del tratamiento, no generando datos concluyentes.

En metaanálisis recientes (en 14) y seguimiento medio del estudio fue de 4 años, con 94,943 participantes y 57,593 pacientes, con OR de diabetes incidental con estatina, fue significativamente mayor comparado con placebo (OR=1.11; 95% CI = 1.0 a 1.2; p=0.007) y RR 1.13 [95% CI 1.03-1.23], respectivamente.

La tasa de incidencia de DM, variaba drásticamente. De los 14 estudios, sólo 9 demostraron una asociación positiva entre la terapia con estatinas y de DM con 3 estudios (PROSPER [p = 0.022], JUPITER [p = 0.013] y SPARCL [p = 0.002]), 0.05). El OR global de la DM incidental, fue significativamente mayor con el uso de estatinas en comparación con los grupos control (OR = 1.11, p = 0.007). Hay otros estudios que identificaron a poblaciones con mayor riesgo de evolución hacia diabetes incidental, que serían mujeres, asiáticos y ancianos.

Parece que las estatinas afectan negativamente a la homeostasis de la glucosa en paralelo con su capacidad de inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A. Esto sugirió que las estatinas lipofílicas, son más diabetogénicas que las hidrófilas. Los mecanismos que explican la diabetogénesis de la estatina, también están implicados el freno a la secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas y además el aumento de la resistencia a la insulina en diversos tejidos.

Estos resultados sugieren que es esencial el seguimiento de los pacientes que reciben estatinas, por potenciales apariciones de DM. La duración prolongada del uso de estos fármacos aumenta el requisito de un monitoreo regular de la glucemia y reconsiderar o eventual-

mente tener mayor control en el uso clínico de atorvastatina y rosuvastatina, ya que estas 2 estatinas mostraron una fuerte y clara asociación con la incidencia de la DM.

Por otra parte la evolución clínica de los aspectos de la prevención CV no ha sido lo suficientemente analizada, por lo que el tema sigue abierto y pendiente de nuevos estudios para ver si este efecto cardioprotector se pierde con la aparición de DM de novo

## Manejo de la dislipidemia en la nefropatía diabética

**Dr. Víctor Daniel Segura Herbas** Medicina Interna y Nefrología. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Nefrología y de ASOBAT

Es conocido que la diabetes mellitus (DM) es la causa principal de la enfermedad renal crónica (ERC) a nivel mundial. Además, la DM se asocia con altos riesgos de morbilidad y mortalidad CV que aumentan considerablemente en presencia de ERC. Es también un hecho crucial que los pacientes diabéticos están en alto riesgo de eventos CV. Sin embargo, el tratamiento de la dislipidemia en estos pacientes es complicado porque no es un simple trastorno metabólico que está relacionado con el estilo de vida del paciente. Por esta razón, la reducción del nivel de colesterol no siempre resultará en una reducción de los riesgos.

La hipótesis de "nefrotoxicidad lipídica" fue defendida por Moorhead et al en 1982 como una descripción del efecto de la dislipidemia sobre la disfunción renal. Bajo esta hipótesis, la proliferación mesangial causada por la acumulación de lipoproteína en las células mesangiales induce glomerulosclerosis. Las etapas en la enfermedad renal diabética fueron reportadas por Mogensen et al en 1983. Según su teoría, la excreción urinaria elevada de la albúmina y después de la proteinuria persistente, son manifestaciones importantes de la nefropatía diabética y predictores de enfermedad renal terminal.

Para evitar estos eventos, la dislipidemia debe ser cuidadosamente controlada porque es uno de los factores de riesgo mejor conocidos, las estatinas y los fibratos son fármacos representativos para el tratamiento de esta dislipidemia.

Respecto a los fibratos, el estudio Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) evaluó el efecto del fenofibrato en la DM. A partir de este estudio, se demostró que el fenofibrato es eficaz para disminuir la hipertrigliceridemia y microalbuminuria, esta evidencia sugiere que el fenofibrato es eficaz para mejorar la nefropatía diabética. Sin embargo, la progresión de la microalbuminuria a la macroalbuminuria no fue significativa y por el contrario se evidenció duplicación reversible de los valores de creatinina en un alto número de pacientes.

Por otro lado, el efecto de las estatinas en la nefropatía diabética fue examinado en el ensayo CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). El tratamiento con atorvastatina se asoció con una mejora en los cambios de colesterol total y LDL, además de mejoría de la tasa de filtrado glomerular (0.18 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>/año), sin presentar disminución de la albuminuria.

El ensayo SHARP (Study of Heart and Renal Protection) estudió el efecto de las estatinas en pacientes con ERC, de los cuales 33% tenían DM. Los resultados confirman que el descenso del C- LDL de 32 mg/dL disminuye en un 22% en términos relativos los eventos ateroscleróticos principales. En pacientes con DM y TFG menor a 60 mL/min sin diálisis, el uso de estatinas no demostró disminución de los valores de CT o LDL, pero sí en los eventos CV. Es también importante resaltar que el efecto sobre la protección renal no se demostró en el SHARP.

Por último, en pacientes con ERC en terapia dialítica, estudios previos demostraron que no hay beneficio respecto al uso de estatinas en prevenir eventos CV mayores. Principalmente en el 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), los pacientes con ERC y DM, no se beneficiaron de la terapia farmacológica.

En conclusión, se puede afirmar que la evidencia actual indica: a) el uso de estatinas en pacientes con DM logra disminuir el colesterol total y LDL y prevenir los eventos CV; b) en pacientes con DM y ERC sin diálisis las estatinas disminuyen los eventos CV, independientemente del valor del CT o LDL; c) pacientes con DM y ERC en diálisis no tienen beneficio con el uso de estatinas; d) los fibratos en el tratamiento de la hipertrigliceridemia en pacientes con DM y ERC demuestran disminuir los eventos CV, con discreta disminución de microalbuminuria pero con alto riesgo de deterioro de la función renal.

## Terapia combinada de la dislipidemia

**Prof. Samuel Córdova Roca MD.FACP.** Cardiología. Profesor Emérito de Medicina UMSA. Ex presidente de la Sociedad Boliviana de Cardiología, Sociedad Boliviana de Medicina Nuclear, Sociedad Paceaña de Medicina Interna, de ASOBAT y de la SOLAT. Director de ATEROMA

La aterotrombosis reduce la expectativa de vida cerca de 8-12 años en pacientes sobre los 60 años.

Sin duda las estatinas juegan un papel importante en la reducción de los eventos CV al disminuir el c-LDL tanto en los estudio de prevención primaria como secundaria, así como en los pacientes de mas alto riesgo que son los diabéticos. Una disminución relativamente pequeña de c-LDL puede llevar a una gran reducción de eventos CV.

Sin embargo, los eventos coronarios siguen ocurriendo en pacientes tratados con estatinas. Aumentando a dosis más altas de estatinas (atorvastatina 80 mg), aunque la disminución de los eventos CV fue estadísticamente significativa, pero la reducción de ECV es clínicamente inadecuada. De manera general podemos decir que en promedio de todos los estudios de prevención primaria y secundaria con estatinas hemos disminuido el riesgo de eventos CV en un 27 %, pero no hemos podido evitar el 73% de eventos CV.

Los triglicéridos (TG) son un factor que contribuye de forma importante al riesgo residual, en el estudio PROVE IT-TIMI 22: A pesar de alcanzar un c-LDL < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) con estatinas a dosis altas, los pacientes con TG ≥ 200 mg/dL (2,3 mmol/L) mostraron un incremento del 56% del riesgo de muerte, IM o SCA. El c-HDL es otro factor que también contribuye al riesgo residual, en el estudio TNT: El índice de episodios CV aumentó en un 63% en el quintil de c-HDL más bajo en comparación con el más alto (HR: 0.61, IC 95%: 0.38-0.97), incluso en pacientes con niveles bajos de c-LDL (< 70 mg/dL). Los TG elevados y c-HDL bajo actúan sinérgicamente para incrementar el riesgo coronario (REALIST)

En el REALIST: MICROvascular residual risk study el riesgo de nefropatía diabética incrementa en 27% por cada 0.5 mmol/L de aumento en TG y disminuye en 16% por cada 0.2 mmol/L de aumento en c-HDL. El riesgo de retinopatía diabética incrementa en 8% por cada 0.5 mmol/L de aumento en TG y disminuye en 7% por cada 0.2 mmol/L de aumento en c-HDL.

Son útiles los fibratos? El estudio ACCORD concluyó que la combinación de fenofibrato y simvastatina no reducen la tasa de eventos CV fatales, IM no fatal, o ictus no fatal, cuando comparamos con simvastatina sola. Sin embargo cuando analizamos subgrupos de pacientes con TG aumentados (>200 mg/dL) y c-HDL bajo (<40 mg/dL) había una

disminución importante y significativa del punto final primario no solo en el estudio ACCORD, sino también en otros ensayos como el HHS, BIP, FIELD, SAFARI. En consecuencia, los fibratos pueden reducir el riesgo residual relacionado a los lípidos.

Los datos clínicos y de seguridad soportan la combinación estatinas con otros agentes hipolipemiantes, tales como el fenofibrato. Los pacientes con TG altos y c-HDL bajo tienen mayor probabilidad de alcanzar beneficios clínicos de la terapia combinada estatina- fenofibrato. En estos pacientes con dislipidemia aterogénica alcanzar la meta de **colesterol No HDL** deberá ser la clave del manejo del riesgo CV y el uso del **c-NO-HDL** provee una mejor medida del riesgo CV que los niveles de c-LDL. (Atherosclerosis Supplements 19 (2015) 1-12).

Es útil la ezetimiba? La inhibición de la absorción intestinal del colesterol es un efecto complementario al de las estatinas. El estudio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego para establecer el beneficio clínico y seguridad de Vytorin (Ezetimiba/Simvastatina Tablet) vs Simvastatin Monoterapia en pacientes de riesgo alto con síndrome coronario agudo. La terapia combinada (E/S) disminuyó significativamente el punto final primario (muerte CV, infarto de miocardio, angina inestable documentada requiriendo rehospitalización, revascularización coronaria (≥30 días), o ictus). Se demostró que bajando el c-LDL con una No-estatina la ezetimiba, se reduce eventos CV, validando el concepto de "Menor es Aún Mejor" (alcanzó media c-LDL 53 vs. 70 mg/dL a 1 año). En conclusion La terapia hipolipemiente con ezetimiba más simvastatina mejora los resultados clínicos.

La PCSK9 promueve la degradación del receptor de LDL, el tratamiento de seis meses con el inhibidor de la PCSK9 evolocumab puede reducir drásticamente los niveles de c-LDL en pacientes con niveles de LDL no controlados y con intolerancia a las estatinas. La utilización de biológicos inhibidores de PCSK9, es una efectiva y promisoría estrategia para disminuir el c-LDL, Apo B y Lp(a) tanto en pacientes con hipercolesterolemia familiar como en aquellos con enfermedad coronaria y alto riesgo.

**El ACC (2016)** ratifica los 4 grupos de las guías 2013 AHA/ACC pero ahora considera: el porcentaje de reducción de c-LDL y el monitoreo de la respuesta a la terapia, la adherencia y el estilo de vida. Además toma en cuenta otras terapias no estatínicas al enunciar **Intervenciones opcionales a considerar:** referir a especialista en lípidos y valoración de nutricionista; uso de ezetimiba, secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la PCSK9, mipomersen, lomitapida, y la aféresis de LDL puede ser considerada por especialista en lípidos para pacientes con hipercolesterolemia familiar



# LA FAMILIA DE ELECCIÓN EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL

**ILTUX<sup>®</sup>**  
Olmesartán

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

**ILTUXAM<sup>®</sup>**  
Olmesartán/Amlodipina

## Simposio: Diabetes en el niño y adolescente

### Diabetes tipo 1: Epidemiología y manejo

**Prof. Dra. Maria Isabel Rojas Gabulli.** Médico Pediatra- Endocrinóloga. Presidente de APOA

**Epidemiología.-** La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas más comunes en la población pediátrica. Según datos obtenidos a partir de tres proyectos colaborativos internacionales, Diabetes Mondiale (DIAMOND), Europa y Diabetes (EURODIAB) y el SEARCH para diabetes en jóvenes, la Federación Internacional de Diabetes (FID) 2015 informó, que el número de menores de 15 años con esta patología sobrepasó el medio millón a nivel mundial, la cuarta parte en la región de Europa y la quinta en Norteamérica y el Caribe, con una tendencia al incremento global de 3%. Se estima que 86,000 niños son diagnosticados cada año (7,300 en América Central y del Sur) y que, en términos relativos este aumento es mayor en los países con menor incidencia y en los menores de 5 años de la región europea. Las más altas tasas de incidencia se reportan en Finlandia (62.3/100,000), Suecia y Kuwait mientras que países como Etiopía, Venezuela, Paraguay y Perú tienen menos de 2/100,000.

Debido a la variabilidad en la calidad y metodología de los registros, se presume una subestimación de los hallazgos que, unido a las diferencias genéticas y ambientales pueden explicar las grandes diferencias en su distribución geográfica. En este contexto no se tienen estimados confiables de mortalidad. Se recomienda mejorar los registros nacionales y una vigilancia continua para determinar si la incidencia de DM1 continuará aumentando o tenderá a nivelarse como se reporta en los países escandinavos.

**Manejo.-** Los pacientes con DM tipo 1 requieren el manejo integral por un equipo especializado, conformado idealmente, por médicos pediatras, nutricionista, psicólogo, enfermera y asistente social, que brindarán la educación y el soporte permanente, necesario para que la familia y el paciente se adapten rápidamente a esta nueva condición y participen en el tratamiento. El objetivo se centra en asegurar un crecimiento y desarrollo normal a la par que la salud física y mental, procurando el estado euglicémico, con metas razonables de acuerdo a la edad que permitan evitar la presencia de complicaciones. Dependiendo del desarrollo del niño y de las características familiares, que deberán ser evaluadas desde el inicio, se irán incorporando elementos que les permitan ser autosuficientes en el manejo de la misma

#### Objetivos de Control Glucémico

Momento	mg/dL	mmol/L
Preprandial	72-126	4-7
Postprandial	90 - 180	5-10
Al acostarse	108- 180	6-10
Madrugada (3:00 h)	90-144	5-8
HbA1c < 7.5%		

ADA, ISPAD

Los insumos para el tratamiento con insulina, monitoreo del control glucémico, cetonuria y demás exámenes necesarios, deberán estar garantizados por el sistema de salud. El esquema de insulino terapia (se prefiere el régimen basal-bolo) debe adecuarse a cada niño, su edad, horarios de alimentación y disponibilidad de nutrientes, costumbres locales, actividades diarias entre otros. Los diversos aspectos del tratamiento deben ser abordados desde el momento del diagnóstico, estableciendo un programa educativo que contemple, la importancia del ejercicio físico, el régimen alimentario, el reemplazo de insulina, el automonitoreo y las medidas para el manejo de diversas situaciones como la escolaridad, los viajes, enfermedades intercurrentes, cirugía, higiene, hipoglucemia (<70 mg/dL), la adolescencia, medidas anticonceptivas y planificación del embarazo. Es importante que el personal del colegio y amigos más cercanos estén informados y reciban conocimientos básicos sobre su condición y el reconocimiento de los síntomas para el tratamiento inmediato de la hipoglucemia. Los campamentos de diabetes y grupos de ayuda pueden contribuir a un mejor control y calidad de vida.

El control debe ser periódico para evaluar el crecimiento y desarrollo, la presión arterial, la HbA1c cada 3-4 meses, el perfil lipídico a partir de

los 10 años de edad, los cambios de sensibilidad a la insulina relacionados con el desarrollo puberal, la eficacia del tratamiento, reforzar la educación y detectar tempranamente las complicaciones microvasculares más frecuentes. Se recomienda determinar la tasa de filtración glomerular al inicio y la relación albúmina/creatinina en orina después de 2 años de enfermedad con control anual posterior; ante una relación >30 mg/g en tres muestras sucesivas, indicar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La búsqueda de retinopatía y de neuropatía son recomendadas a partir de los 10 años o en la pubertad, lo que ocurra primero, una vez transcurridos 3 a 5 años del diagnóstico de DM y luego anualmente.

Debido a la frecuente asociación con patología autoinmune, como la tiroiditis (presente en el 17-30%) deberán determinarse anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa, al momento del diagnóstico, así como la función tiroidea, una vez estabilizada la glucemia. Chequear anualmente. Considerar también la pesquisa de enfermedad celíaca (presente en el 4%), particularmente en niños con retardo del crecimiento y desarrollo, molestias digestivas, hipoglucemia inexplicable o familiares cercanos con esta enfermedad, mediante la medición de anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa en IgA; si existiera deficiencia de ésta, medirlos en IgG. Confirmar el diagnóstico con biopsia e iniciar dieta libre de gluten. Menos frecuentes son la enfermedad de Addison y el vitíligo.

La transición a servicios de atención a adultos debe ser prevista e informada un año antes, procurando coordinar con la institución que los recibirá a fin de evitar problemas de desadaptación y falta de adherencia al tratamiento.

Las limitaciones para el uso efectivo de los tratamientos actuales, nuevos análogos de insulina, bombas de insulina, sensores de glucosa, requieren ser abordadas, al igual que nuevas terapias que permitan el control metabólico óptimo de las personas con DM1.

### Diabetes tipo 2 en el niño y adolescente: Diagnóstico, diferenciación de la diabetes tipo 1, pronóstico y manejo

**Dra. Sandra Ziagar** Endocrinología Pediátrica. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Endocrinología

#### Incidencia y antecedentes

El número estimado de personas con DM en el mundo el 2015 y 2040 (20 - 79 años) incrementará de 415 millones a 642 millones. La CDC publicó proyecciones utilizando la base de datos de SEARCH suponiendo un aumento anual de 2.3% y la prevalencia se cuadruplicará en 40 años. La incidencia y prevalencia mundial de la DM tipo 2 en niños y adolescentes, varía en los distintos países, grupos étnicos y étnicos y esto puede ser explicado por variaciones en características de las poblaciones y diferencias metodológicas entre los distintos estudios publicados. El número de niños con DM tipo 1 para el 2015 en el mundo era de 542.000.

La DM es una condición crónica que tiene un gran impacto en el niño y joven así como en sus familias. La DM2 es cada vez más común entre los jóvenes y no solo es más común, sino que también puede ser más agresiva que la DM1. El sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de complicaciones renales, de dislipidemia e HTA. La obesidad suele estar relacionada con las principales condiciones de salud más adelante en la vida, pero ya estamos viendo las devastadoras consecuencias a una edad temprana. El inicio temprano de la DM2 parece ser una enfermedad más agresiva desde el punto de vista CV.

Los factores de riesgo para la aparición de DM2 en niños y jóvenes son:

- Obesidad e inactividad.
- Indígenas americanos, negros, hispanos, asiáticos o de las islas del pacífico.
- Antecedentes familiares de DM2 (familiares de 1er y 2do grado).
- Edad de 12-16 años.
- Peso bajo o alto peso al nacer.
- Diabetes gestacional materna o la DM2.
- No amamantado durante la infancia

Debido al incremento de sobrepeso y obesidad en la población pediátrica, el porcentaje de diabetes inmunomediada en pacientes obesos esta aumentado, lo que dificulta la distinción y se requiere monitorización de la glucosa en sangre independientemente del tipo de DM y del tratamiento con insulina. El sobrepeso en pacientes con DM1 ha incrementado de 5.1 a 24 % en la década de 1990 al 2000. Las concentraciones de péptido C e insulina pueden disminuir con la glucotoxicidad, por lo tanto no son determinantes para el diagnóstico diferencial.

En los primeros meses de diagnóstico ya existen altas tasas de complicaciones y comorbilidades (HTA, hiperlipidemia, retinopatía y microalbuminuria). Después de 30 años de DM pos puberal 44.4% de DM2, y el 20.2 % DM1 desarrollan nefropatía diabética. El riesgo de Insuficiencia renal es 4 veces mayor que en la DM1. Las tasas de mortalidad en DM2 son más altas, posiblemente por mortalidad por nefropatía más alta que en DM1. Progresión acelerada.

**Fisiopatología**

En condiciones normales, el principal estímulo para la producción de insulina es la glucemia plasmática. La exposición crónica de la célula beta a niveles mayores de glucosa (obeso c/s SM) produce: glucotoxicidad y disminuye la expresión de genes tan importante como el gen de la insulina.

Homeostasis de la glucosa en DM 2. Tres alteraciones cardinales: 1) Secreción defectuosa de la insulina, 2) Resistencia a la acción de la insulina y 3) Alteraciones en la captación esplácica de la glucosa.

**Homeostasis de la insulina**

Pérdida de la primera fase de secreción de insulina por glucotoxicidad desde valores de glucemia 115 mg/dL, originando hiperglucemia postprandial. Aumenta la producción de insulina en respuesta a la hiperglucemia postprandial. Las posibles causas de lesión celular que se plantean son: Amiloidogénesis y depósito, lipotoxicidad de células beta y apoptosis acelerada.

**Tratamiento**

Las metas generales para el tratamiento deben ser:

- Pérdida de peso.
- Aumento de la capacidad de ejercicio.
- Normalización de la glucemia.
- Control de las comorbilidades, como Hipertensión, dislipidemia, nefropatía y esteatosis hepática

El control de la DM con éxito sin medicamentos orales o insulina se produce en el 10% de los pacientes adultos con DM con el tiempo. Los datos de los adultos sugieren que la DM 2 es un trastorno progresivo, y con el tiempo, el empeoramiento de la glucemia de control dará lugar a la necesidad de uno o más antidiabéticos orales e insulina sola o en combinación con antidiabéticos orales, incluso con buena adherencia a cambios en la dieta y estilo de vida.

En niños y jóvenes está aprobado el uso solo de insulina y metformina y la consideración de la asociación de otro antidiabético dependerá del criterio clínico de su médico, evaluando posibles riesgos y beneficios.

**Prevención**

La prevención de la DM 2 debe iniciarse desde la gestación:

- De la malnutrición y enfermedades durante el embarazo.
- Disminuir la incidencia de alto y bajo peso al nacer.
- Prevención de la malnutrición del niño y adolescentes.
- Cambios en el estilo de vida: Alimentación y ejercicio.

La ADA recomienda Iniciar escrutinio usando glucosa en ayunas o CTOG cada 2 años en niños con riesgo a partir de los 10 años o inicio de pubertad y:

- Sobrepeso u obesidad.
- Fuertes antecedentes familiares de DM2 (padres abuelos)
- Diabetes gestacional.
- Capacidad notable de secreción de insulina residual al momento del diagnóstico de hiperglucemia.
- Datos de resistencia a la insulina (acantosis, HOMA, dislipidemia).

**ILTUXAM®**  
Olmesartán/Amlodipina

**ACCIÓN ANTIHIPERTENSIVA SINÉRGICA**

Con mayor eficacia, flexibilidad y menos efectos adversos que amlodipina en monoterapia.<sup>9</sup>

**Olmesartán**

Un antagonista del receptor de angiotensina II

+

**Amlodipina**

un bloqueante de los canales de calcio

**1 SOLO COMPRIMIDO**

**RECOMENDACIONES DE LAS GUIAS DE TRATAMIENTO ESH/ESC - JNC7<sup>11,12</sup>**

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.

## Manejo de la dislipidemia en el adolescente con diabetes

**Prof. Dra. María Isabel Rojas Gabulli.** Médico Pediatra- Endocrinóloga. Presidente de APOA

La diabetes mellitus, ya sea del tipo 1 (DM1) o tipo 2 (DM2) es considerada, de manera independiente, un factor de riesgo alto para dislipidemia, aterosclerosis acelerada, enfermedad cardiovascular (ECV) severa y mortalidad precoz por esta causa. Los estudios de los determinante patológicos de la aterosclerosis en jóvenes (PDAY) muestran que la disfunción endotelial se presenta desde la preadolescencia y que la lesión aterosclerótica se empeora con factores de riesgo (FR) como la hiperglucemia (hemoglobina A1 >8 %), obesidad (IMC > 95 percentil), hipertensión arterial (presión sistólica o diastólica >95 percentil para edad sexo y talla), dislipidemia (colesterol no HDL >130 mg/dL y c-HDL <40 mg/dL) y el hábito de fumar o ser fumador pasivo. El pertenecer al género femenino incrementa el riesgo. En estos pacientes, las medidas de control de los factores mencionados mediante cambios en el estilo de vida y estrecho control glucémico pueden contribuir a prevenir la dislipidemia. Sin embargo, la terapia insulínica intensiva, presenta el inconveniente de una ganancia de peso y riesgo de hipoglucemia por lo que es difícil mantener un equilibrio al respecto.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y el Instituto Nacional del Corazón Pulmón y Sangre (NHLBI), respaldado por la Academia Americana de Pediatría (AAP), recomiendan realizar un perfil lipídico basal cercano al momento del diagnóstico de la DM, a partir de los 10 años de edad (en la pubertad o después de la menarquia en niñas). Si el c-LDL es  $\geq$  100 mg/dL, el perfil se repite cada tres a cinco años; cuando es más elevado, el control debe ser anual.

Según la Sociedad Internacional para Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD), el objetivo terapéutico es mantener los niveles de c-LDL idealmente por debajo de 100 mg/dL, el c-HDL >40 mg/dL y los triglicéridos <150 mg/dL. El tratamiento inicial comprende, además de optimizar el control glucémico, e indicar una actividad física adecuada, iniciar la dieta 2 de la Asociación Americana del Corazón (AHA), que evita la grasa trans y restringe la ingesta total de grasa a <30% del valor calórico total (VCT)/día, grasa saturada <7%, grasa monoinsaturada 10%, poliinsaturada <10%, y colesterol <200 mg/día. En adolescentes, luego de 6 a 12 meses de este tratamiento y ante la persistencia de un cLDL >160 mg/dL ó cLDL >130 mg/dL con más de un FR de ECV, puede agregarse estatinas. Es conveniente recordar que no están aprobadas para los menores de 10 años de edad y que están contraindicadas en la gestación debido a un posible efecto teratogénico, por lo que se deberá informar y educar a la adolescente en medidas de

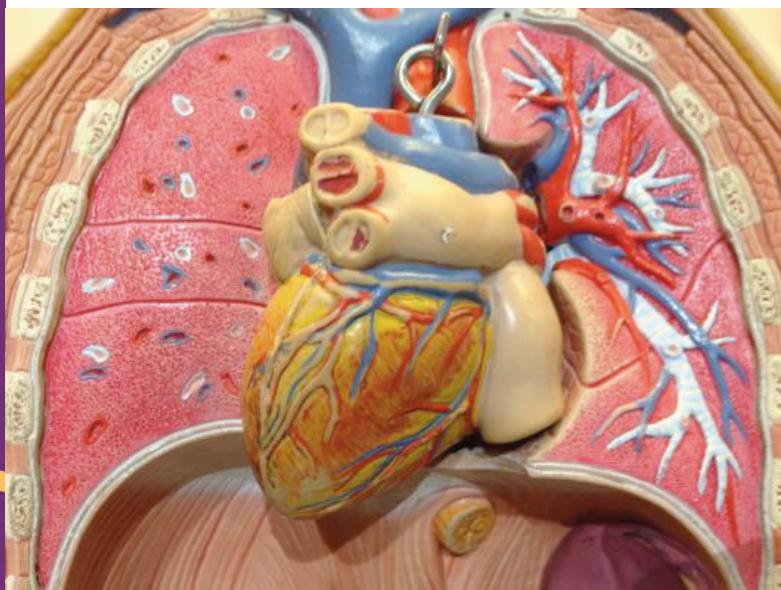
planificación familiar y suspender su uso ante tal circunstancia.

Las estatinas aprobadas por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos, son la lovastatina, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y pravastatina. El inicio debe ser con la menor dosis y aumentar progresivamente hasta alcanzar el objetivo terapéutico. La dosis sugerida de pravastatina en niños de 8 a 13 años es de 10 a 20 mg/día y de 10 a 40 mg/día de los 14 a 18 años. Debido a los potenciales efectos adversos se deben obtener niveles de transaminasas hepáticas al inicio del tratamiento y, por lo menos c/3 meses, en aquellos con historia previa de enfermedad hepática; o antes, si la elevación es tres veces mayor al límite superior normal. En caso de persistir la elevación, o ante síntomas de hepatotoxicidad, se debe interrumpir el tratamiento. Así mismo, deberá vigilarse los niveles de creatina fosfoquinasa (CPK), e interrumpir el tratamiento si se aprecia un aumento de seis veces o más de lo normal.

El aumento de la ingesta de fibra puede ser de utilidad para disminuir el c-LDL. La dosis se calcula como la edad del niño + 5 g/día hasta una dosis de 20 g/día a los 15 años de edad. Un estudio reciente en adultos con DM1 mostró que la síntesis de colesterol en estos pacientes no difiere de los no diabéticos, sugiriendo que una mayor absorción del colesterol sería la que contribuiría a la dislipidemia. De esta manera, el uso de inhibidores de la absorción del colesterol, como el ezetimibe, autorizado por la FDA para mayores de 10 años, o los fitoesteroles incrementarían el efecto hipolipemiante de las estatinas. Sin embargo, no existen datos de seguridad a largo plazo en población pediátrica por lo que aún deben ser usados con cautela.

Frente a valores aumentados de triglicéridos (TG) >200 mg/dL se puede emplear aceite omega - 3, aunque no hay mucha experiencia en niños. En casos severos, TG >500 mg/dL, recurrir a una dieta ultra reducida en grasas, <10% del valor calórico total, y enseñar a reconocer síntomas de pancreatitis tales como náuseas, vómitos y dolor abdominal post-ingesta de grasas. Puede considerarse el uso de fibratos con valores más elevados pero los estudios en este grupo de edad también son limitados.

En conclusión, el reconocimiento y tratamiento temprano de la dislipidemia así como la prevención de FR agregados, pueden mejorar el pronóstico de la ECV en la edad adulta. Se requieren mayores estudios en jóvenes con diabetes para valorar la eficacia del tratamiento y el impacto en el desarrollo de la ECV aterosclerótica.



## Highlights do European Society of Cardiology - ESC 2017.

### Presentaciones resumidas y gentilmente enviadas a ATEROMA por el Prof. Hermes Toros Xavier ex presidente de la SOLAT

Neste Highlights do Congresso da European Society of Cardiology 2017, realizado de 26 a 30 de agosto últimos, na cidade de Barcelona - Espanha, apresentamos os principais estudos selecionados das Late-Breaking Clinical Trials, sessões que são reservadas à apresentação e discussão de novos ensaios clínicos, são eles:

- **CANTOS**, um estudo desenhado para testar a hipótese da inflamação na doença CV, utilizando o canakinumab, um anticorpo monoclonal contra interleucina 1-beta, adicionado à terapia padrão de pacientes com história prévia de IAM e com PCRas persistentemente elevada;
- **COMPASS**, cujo objetivo foi determinar o impacto nos principais desfechos CV da terapia combinada rivaroxabana + AAS versus AAS isolado em pacientes portadores de doença CV estável;
- **COMPASS-PAD**, avaliando os efeitos da rivaroxabana associada ao AAS exclusivamente nos pacientes com doença arterial obstrutiva periférica ou carotídea;
- **ORION-1**, demonstrando a eficácia na redução do LDL-C do tratamento de 1 ano com inclisiran, um composto que ao interferir no RNA inibe a produção hepática da PCSK9;
- **REVEAL**, estudo que investigou os efeitos da redução lipídica com o inibidor da CETP anacetrapib, adicionado a uma estatina efetiva, nos principais eventos CV em pacientes com doença aterosclerótica CV.

Estes trabalhos são de grande relevância científica e deverão repercutir diretamente nas condutas clínicas atuais. Tenham uma boa leitura.

Hermes Toros Xavier CRM-SP 56651  
Doutor em Cardiologia pelo Instituto do Coração HC-FMUSP  
Fellow da European Society of Cardiology

## CANTOS - Terapia anti-inflamatória reduz o risco de eventos CV recorrentes.

O estudo CANTOS foi desenhado para testar a hipótese inflamatória da aterotrombose, avaliando o impacto da adição do canakinumab, um anticorpo monoclonal contra interleucina 1-beta (IL-1), na recorrência de eventos CV em pacientes de prevenção secundária e com terapia padrão otimizada.

Foram randomizados 10,061 pacientes (média de idade 61.1 anos) com IAM prévio e níveis persistentemente elevados de PCRas (acima de 2 mg/L), para canakinumab (50 mg, 150 mg e 300 mg a cada 3 meses) ou placebo, em injeções subcutâneas. O desfecho primário do estudo foi composto de IAM, AVC ou morte CV.

Aos 48 meses de seguimento, a redução média dos níveis de PCRas foi 26%, 39% e 41% maior nos grupos tratados com canakinumab 50 mg, 150 mg e 300 mg, respectivamente, em comparação ao placebo. Canakinumab não teve efeito sobre os níveis lipídicos iniciais (LDL-C médio basal de 82 mg/dL). Para o seguimento médio de 3.7 anos, a ocorrência do desfecho primário, na comparação com o placebo, foi reduzida significativamente em 15% (HR 0.85 IC95% 0.76-0.96 p=0.007) no grupo canakinumab 150 mg, após ajustes, e não significativo para as doses de 50 mg e 300 mg. Como desfecho secundário, adicionada hospitalização por angina instável com necessidade urgente de revascularização, a redução foi de 17% (HR 0.83 IC95% 0.73-0.95 p=0.0006). Não foi observada diferença significativa para morte por todas as causas, entre canakinumab e placebo. Todos efeitos foram consistentes para todos os subgrupos de pacientes.

Os autores concluíram que a terapia anti-inflamatória visando a via de imunidade inata, inibindo a IL-1 com canakinumab na dose de 150 mg a cada 3 meses reduziu de forma significativa a recorrência de eventos CV, independente da redução dos níveis lipídicos.

**Referência:** Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.

## COMPASS - Rivaroxabana associada ou não ao AAS na doença cardiovascular estável.

O objetivo do estudo COMPASS foi determinar o efeito de 3 regimes de tratamento: (1) da associação de rivaroxabana 2.5 mg 2 vezes ao dia + AAS 100 mg 1 vez ao dia, ou (2) de rivaroxabana 5 mg 2 vezes ao dia, em comparação ao (3) uso isolado de AAS 100 mg diários, na ocorrência dos principais desfechos clínicos em pacientes com doença CV estável. Foram, então, randomizados 27.395 pacientes (média de idade 68 anos) com doença arterial coronária (DAC) ou doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), distribuídos nos 3 braços de tratamento, que foram seguidos por um período médio de 23 meses.

O grupo tratado com rivaroxabana 2.5 mg 2 vezes ao dia associado a AAS 100 mg ao dia apresentou uma redução de 24% no desfecho primário composto de morte CV, AVC ou IAM (HR 0.76 IC95% 0.66-0.86 p<0.0001) na comparação com AAS 100 mg isolado. Não houve diferença entre os grupos de terapia isolada com AAS ou rivaroxabana 5 mg 2 vezes (p=0.12). Para cada um dos componentes do desfecho primário, isoladamente, o tratamento combinado resultou em reduções de 22% e 42%, para morte CV (HR 0.78 IC95% 0.64-0.96 p=0.02) e AVC (HR 0.58 IC 0.44-0.76 p<0.0001), respectivamente, mas não foi significativa para IAM (HR 0.86 IC95% 0.70-1.05 p=0.14), na comparação com AAS 100 mg isolado.

A terapia combinada também foi superior ao AAS isolado para os desfechos secundários compostos de (a) por morte coronária, AVC isquêmico, IAM ou isquemia periférica (HR 0.72 IC95% 0.63-0.83 p<0.0001); (b) por morte CV, AVC isquêmico, IAM ou isquemia periférica (HR 0.74 IC95% 0.65-0.85 p<0.0001); e (c) por mortalidade total (HR 0.82 IC95% p=0.01). Para os desfechos de segurança, a ocorrência de sangramento grave foi maior no grupo terapia combinada em comparação ao AAS isolado (HR 1.70 IC95% 1.40-2.05 p<0.0001). O cálculo do benefício clínico, que leva em conta a ocorrência do desfecho primário e dos sangramentos graves, foi favorável ao tratamento combinado (HR 0.80 IC95% 0.70-0.91 p=0.0005).

Os autores concluíram que rivaroxabana 2.5 mg 2 vezes ao dia associada a AAS 100 mg ao dia reduz morte CV, AVC e IAM, apesar de levar a uma maior ocorrência de sangramentos, em pacientes com doença CV estável.

**Referência:** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; DOI:10.1056/NEJMoa1709118.

## COMPASS-PAD - Rivaroxabana na doença arterial carotídea ou periférica.

O objetivo do estudo COMPASS-PAD foi determinar o efeito de 3 regimes de tratamento: (1) da associação de rivaroxabana 2.5 mg 2 vezes ao dia + AAS 100 mg 1 vez ao dia, ou (2) de rivaroxabana 5 mg 2 vezes ao dia, em comparação ao (3) uso isolado de AAS 100 mg diários, na ocorrência dos principais desfechos CV (MACEs) e principais eventos isquêmicos periféricos (MALEs) em pacientes portadores de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) ou carotídea, estável. Foram, então, randomizados 7,470 pacientes (média de idade 68 anos) com DAOP sintomática (4,129), doença carotídea (1,919) e DAC com ITB < 0.90 (1,422), distribuídos nos 3 braços de tratamento, que foram seguidos por um período médio de 21 meses.

O grupo tratado com rivaroxabana 2.5 mg 2 vezes ao dia associado a AAS 100 mg ao dia apresentou reduções de 28% na ocorrência de MACEs (HR 0.72 IC95% 0.57-0.90  $p=0.005$ ) e de 46% na ocorrência de MALEs (HR 0.54 IC95% 0.35-0.84  $p=0.005$ ), na comparação com AAS 100 mg isolado. Não houve diferença entre os grupos de terapia isolada com AAS ou rivaroxabana 5 mg 2 vezes ( $p=0.19$ ) para MACEs, mas significativa redução de 37% em MALEs (HR 0.63 IC95% 0.41-0.96  $p=0.03$ ) em favor dos tratados com rivaroxabana. Para o desfecho amputação, foram observadas reduções significativas nos regimes de tratamento com rivaroxabana, 70% para a combinação com AAS e 54% para a monoterapia.

Quando avaliados todos os desfechos combinados (MACE, MALE ou amputação) o tratamento combinado foi superior (HR 0,69 IC95% 0.56-0.85  $p=0.0003$ ).

Para os desfechos de segurança, a ocorrência de sangramento grave foi maior no grupo terapia combinada em comparação ao AAS isolado (HR 1.61 IC95% 1.12-2.31  $p=0.009$ ). O cálculo do benefício clínico, que leva em conta a ocorrência do desfecho primário e dos sangramentos graves, foi favorável ao tratamento combinado (HR 0.72 IC95% 0.59-0.87  $p=0.0008$ ).

Os autores concluíram que rivaroxabana 2,5 mg 2 vezes ao dia associada a AAS 100 mg ao dia é significativamente superior ao AAS isolado em reduzir o risco relativo em 31% de MACEs ou MALEs ou amputações, mesmo induzindo a maior ocorrência de sangramentos, em pacientes com DAOP ou carotídea.

**Referência:** Anand S et al. COMPASS PAD: Cardiovascular outcomes for people using anticoagulation strategies trial: results in patients with peripheral artery disease. ESC Congress 2017.

## ORION-1 - Efeitos do inclisiran em pacientes de alto risco cardiovascular com níveis elevados de colesterol: eficácia após 1 ano de tratamento.

Em apresentação prévia, uma dose única de inclisiran, um fármaco anti-senso, que interfere no RNA da PCSK9, havia demonstrado reduções sustentadas nos níveis de LDL-C de voluntários saudáveis, ao longo de 84 dias de seguimento. 501 pacientes, através de randomização, foram alocados para receber injeções de inclisiran em dose única de 200, 300, ou 500 mg ou placebo ou 2 doses de inclisiran de 100, 200, ou 300 mg ou placebo.

O desfecho primário do estudo foi mudança nos níveis de LDL-C aos 360 dias. Para os regimes de dose única as reduções de LDL-C foram de 30%, 37% e 39%, para as doses de 200 mg, 300 mg e 500 mg, respectivamente. Para os regimes de 2 doses de inclisiran, as reduções de LDL-C foram de 30%, 40% e 46%, para as doses de 100 mg, 200 mg e 300 mg, respectivamente. Valores que se sustentaram ao longo do seguimento de 1 ano. Não foram observados eventos adversos.

Os autores concluíram que a dose de 300 mg no dia 1 e no dia 90 representa a melhor dose para início de tratamento e que 300 mg aplicados no dia 270 e a cada 6 meses seriam a melhor dose de manutenção, por garantirem reduções em torno de 50% nos níveis de LDL-C de maneira sustentada.

Estudos de fase 3 com o inclisiran, envolvendo 3,000 pacientes com doença aterosclerótica CV (ORION-10 e 11), 400 pacientes com HF heterozigótica (ORION-9) e 60 indivíduos com HF homozigótica (ORION-5) estão em andamento. Em paralelo, um estudo de desfechos clínicos com 15 mil pacientes com doença CV e alto risco está sendo preparado.

**Referência:** Ray KK et al. Impact of a single or two dose regimen of inclisiran, a novel siRNA inhibitor to PCSK9 on time averaged reductions in LDL-C over 1 year. ORION-1 Trial. ESC Congress 2017.

## REVEAL - Redução modesta nos eventos cardiovasculares com o inibidor de CETP anacetrapib.

O estudo REVEAL foi desenhado para investigar os efeitos da redução do LDL-C e do aumento de HDL-C pelo inibidor da CETP anacetrapib, quando adicionado a uma estatina efetiva, na comparação ao placebo, sobre o desfecho composto de morte coronária, IAM e revascularização coronária.

Foram selecionados 30,449 indivíduos acima de 50 anos, portadores de doença aterosclerótica CV, todos em uso de atorvastatina e com níveis médios de LDL-C de 61 mg/dL, colesterol não-HDL de 92 mg/dL e HDL-C de 40 mg/dL. Foram randomizados para anacetrapib 100 mg ( $n=15,225$ ) ou placebo ( $n=15,224$ ). O desfecho primário composto do estudo foi a ocorrência do primeiro evento, morte coronária, IAM ou revascularização coronária.

Durante um seguimento médio de 4,1 anos o desfecho primário ocorreu em número menor de pacientes do grupo anacetrapib em relação ao placebo (10.8% versus 11.8% HR 0.91 IC95% 0.85-0.97  $p=0.004$ ). Essa diferença, significativa, se manteve nos múltiplos subgrupos de pacientes.

No seguimento os valores médios de HDL-C foram superiores em 43 mg/dL no grupo anacetrapib (104% superior ao placebo) e os níveis de LDL-C menores em 26 mg/dL (41% inferior ao placebo). Não foram observadas diferenças no risco de morte, câncer ou outros eventos adversos graves.

Os autores concluíram que em pacientes com doença aterosclerótica CV que recebem tratamento intensivo com estatina, a adição de anacetrapib resultou em menor incidência dos principais eventos CV.

**Referência:** The HPS3-TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease (REVEAL). N Engl J Med 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1706444.

## EVENTOS PARA RECORDAR

### 2017

- 7 y 8 de septiembre** VIII Curso Latinoamericano de Diabetes Mellitus y XI Curso Internacional de Manejo del Paciente con Diabetes Mellitus. ASOBAT. La Paz, Bolivia
- 11 a 14 de octubre** Congreso MEDINT 2017. Hotel Los Tajibos. Santa Cruz, Bolivia
- 19 a 21 de octubre** 43o Congreso Argentino de Cardiología. La Rural. Predio Ferial de Buenos Aires, Argentina
- 7 a 10 de noviembre** IV Congreso Internacional de Clínica y Medicina Interna. XXV Congreso Nacional de Medicina Interna. Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Puerto Madero, Buenos Aires, Argentina
- 11 a 15 de noviembre** American Heart Association - Scientific Sessions 2017, Anaheim, California, USA
- 24 a 26 de noviembre** 1er Congreso Iberolatinoamericano de Diabetes y sus Complicaciones. Federación Diabetológica Colombiana. Hotel Holiday Inn, Bucaramanga, Colombia
- 30 de nov a 3 de dicie.** LIV Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Santiago, Chile
- 4 a 8 de diciembre** Federación Internacional de Diabetes. IDF Congress 2017. Abu Dhabi, UAE

### 2018

- 22 a 26 de enero** 8th European School of Internal Medicine Levi, Finnish Lapland 61
- 8 a 10 de febrero** 1er Congreso Iberolatinoamericano de Diabetes y sus Complicaciones Macro y Microvasculares. Holtel Holiday Inn, Bucaramanga, Colombia
- 14 a 17 de febrero** 11th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) Viena, Austria
- 21 a 23 de febrero** 6th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy) Tel Aviv, Israel
- 10 a 12 de marzo** ACC.18 - 67th Annual Scientific Session. Orlando, Florida, USA
- 17 a 20 de marzo** ENDO 2018 Chicago, IL, USA
- 12 a 15 de abril** ALEG. Endocrinología Ginecológica. Punta Cana, República Dominicana
- 22 a 24 de abril** Congreso SAEGRE. Buenos Aires, Argentina
- 26 a 29 de abril** Congreso Latinoamericano de Endocrinología. Cartagena de Indias, Colombia
- 5 a 8 de mayo** European Atherosclerosis Society.EAS 2018 Congress. Lisboa, Portugal
- 16 a 20 de mayo** AACE 2018 Boston, USA
- 19 a 22 mayo** 20th European Congress of Endocrinology (ECE 2018) Barcelona, Spain
- 23 a 26 de mayo** 25th European Congress on Obesity, ECO2018, Viena, Austria
- 30 de mayo a 1 junio** 31 Congreso Nacional Sociedad Española de Arteriosclerosis. Girona, España
- 8 a 11 de junio** European Hypertension Meetings ESH 2018 Annual Meeting Barcelona, Spain
- 9 a 12 de junio** XVIII International Symposium on Atherosclerosis Toronto, Canada
- 22 a 26 de junio** American Diabetes Association's 78th Scientific Sessions, ADA 2018 Orlando, Florida, United States
- 5 a 7 julio** X Congreso Internacional "Diabetes, Aterosclerosis y Nutrición" de APOA 2018. Lima, Perú
- 25 a 29 de agosto** European Society of Cardiology. ESC Congress 2018 München, Germany
- 30 agosto a 1 septiembre** 7th European Congress of Internal Medicine. Wiesbaden, Germany.
- 6 y 7 de septiembre** IX Curso Latinoamericano de Diabetes Mellitus. XII Curso Internacional de Manejo del Paciente con Diabetes Mellitus. La Paz, Bolivia
- 1 a 5 de octubre** 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Berlin, Alemania
- 18 a 21 de octubre** 34th World Congress of Internal Medicine Cape Town, South Africa
- 10 a 14 de noviembre** AHA Scientific Sessions, Chicago IL, USA
- 1 a 4 de diciembre** International Congress of Endocrinology (ICE). Cape Town, South Africa

## NUESTRA ACTIVIDAD

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

19/07/17

### Control de la hipertensión en Latinoamérica

Dra. Isabel Cárdenas.

23/08/17

### El ejercicio físico como parte del tratamiento de la DM

Dra. Karina Chavarría

20/09/17

### La hipertrigliceridemia como factor de riesgo CV

Dr. Ramón De Urioste

## CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

**Dr. Samuel Córdova Roca (Director)**

**Dr. Eduardo Aranda Torrelio +**

**Dra. Karina Chavarria**

**Dr. Félix Loza Chacón**

**Dr. Rubén Peredo**



### 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

**Secretaría 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

### Consejo Directivo de la Asociación Peruana de Obesidad y Aterosclerosis (APOA) 2017-2019:

**Presidente**

Dra. Rosa María Pando Álvarez

**Vice-Presidente:**

Dra. María Ganiku Furugen

**Secretaría General:**

Dr. Jorge Isaac Tupayachi Cruz

**Secretaría de Acción Científica:**

Dra. Flor de Mercedes Vento Calero

**Secretaría de Finanzas:**

Dr. José Gilberto Carrión Rojas

**Secretaría de Filiales:**

Dr. Alfredo García Urriaga

**Vocal de Ética y Calificación:**

Dr. Ramiro Noé Carbajal Nicho

**Vocal de Publicaciones:**

Dra. Martha Paola Arellano Salazar

**Paspresidente:**

Dra. María Isabel Rojas Gabulli

### DIRECTIVA Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis- SPA 2016-2018

<b>Presidente:</b>	Dr. Fabián Ruschel
<b>Vicepresidente:</b>	Dr. César Elizeche
<b>Secretaria:</b>	Dra. Lourdes Chamorro
<b>Tesorero:</b>	Dr. Claudio Díaz de Vivar
<b>Vocales:</b>	Drs. Javier Gómez, Fabiola Romero, Diana Yuruhan, Carlos Rotela
<b>Síndico:</b>	Dr. Jorge Gonzales Ruiz Díaz

### Junta Directiva SOLAT Capítulo Colombiano 2015-2017

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

### DIRECTIVA Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis (SUDEAT)

<b>Presidente</b>	Dr. Alvaro Huarte
<b>Vicepresidente</b>	Dra. Natalia Miranda
<b>Secretaria</b>	Dra. Andrea Vaucher
<b>Secretaria Científica</b>	Dra. Rosana Gambogi
<b>Tesorera</b>	Dra. Silvia Lissmann
<b>Vocales</b>	Dr. Gustavo Bruno, Dra. Natalia Estramil, Dra. Eugenia Guani, Dra. Victoria Guerrini, Dra. Victoria Irigoín, Dra. Laura Llambi, Dra. Valentina Mas, Dra. Raquel Monteghirfo, Dr. Marcelo Morales, Dr. Franco Peverelli
<b>Comisión fiscal</b>	Dr. Walter Alallón, Dra. Raquel Ponce de León
<b>Comité de honor</b>	Dr. Jorge Torres, Dr. Milton Portos
<b>Comité de educación</b>	Dra. Andrea Arbelo, Dr. Mario Llorens, Dr. Álvaro Niggemeyer, Dr. Fernando Ramos, Dr. Edgardo Sandoya, Dra. Estela Skapino, Dra. Verónica Torres, Lic. Marcela Baldizzoni, Lic. Isabel Wald
<b>Comité científico</b>	Dr. Alfredo Álvarez Rocha, Dra. Cristina Belzarena, Dra. Rosario Bueno, Dr. Gaspar Catalá, Dra. Beatriz Goja, Dra. Silvia García, Dra. Ana María Jorge, Dr. Ricardo Lluberas, Dr. Pablo Muxí, Dra. Sonia Nigro, Dr. Oscar Noboa, Dr. Matías Pebet, Dra. Cristina Pérez, Dr. Raúl Pisabarro, Dr. Rafael Radi, Dr. Pablo Ríos, Dr. Carlos Romero, Dra. Pilar Serra, Dra. Laura Sola

**ProteXión  
Combinación**  
para sus pacientes  
**ILTUXAM**<sup>®</sup>  
Olmesartán y amlodipina

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

**ILTUX**<sup>®</sup>  
Olmesartán  
ProteXión bien entendida

Edición auspiciada gentilmente por:



TECNOFARMA S.A.



Av. Velarde N° 500 esquina  
Av. Trompillo, casi 2do. anillo



Telf./Fax: (3) 3393757 - 3355987  
3338602 - 3355006 - 3375142