

ATEROMA

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

Marzo 2010

samcordovaroca@yahoo.com.ar
samcordovaroca@gmail.com

Volumen 7 N°1

EDITORIAL

Editorial

DIRECTIVA

ASOBAT (2008 - 2010)

Presidente

Dr. Samuel Córdova Roca

Vicepresidente

Dra. Rebeca Murillo

Secretaria General

Dra. Moira Ibarguen

Tesorera

Dra. Wilma Salinas

CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca

Dra. Karina Chavarria

Dr. Rubén Peredo

CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Manlio Blanco México

Dr. Manuel Carrageta Portugal

Dr. José E. Fernandez-Britto Cuba

Dr. Francisco Fonseca Brasil

Dra. Gloria Larrabure Perú

Dra. Silvia Lissman Uruguay

Dr. Fernando Olguin México

Dr. Emilio Ros España

Dr. Iván Darío Sierra Colombia

Dr. Jorge Solano Paraguay

Dr. Pedro A. Tesone Argentina

Dr. Jorge E. Torres Uruguay

Dr. Hermes Xavier Brasil

Dr. Adolfo Zavala Argentina

Dr. Mario Zubiate Perú

Pobreza y Obesidad?

En este número de Ateroma se analizan interesantes y actualizados artículos vinculados a la enfermedad cardiovascular (CV), destacándose el número significativo de temas vinculados a la obesidad

Nos centraremos en el análisis de algunos conceptos acerca de la misma:

- La asociación significativa de la obesidad con la enfermedad CV y la diabetes tipo 2
- Su alta prevalencia habiendo alcanzado niveles sin precedentes
- Su extensión a los países más pobres contribuyendo a la transición epidemiológica con una doble carga de morbilidad (enfermedades transmisibles y enfermedades crónicas)
- Su rápido crecimiento

América Latina particularmente es un ejemplo destacado en este comportamiento.

El estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) diseñado para evaluar la prevalencia de factores de riesgo en 7 ciudades (la mayoría capitales) de América Latina, evidencia un promedio de 23 % de obesidad en las ciudades evaluadas destacándose:

Barquisimeto	Bogotá	Buenos Aires	Lima
25.1 %	18 %	19.7 %	22.3 %
México City	Quito	Santiago de Chile	
31 %	16.3 %	26,6 %	

Los datos uruguayos resultado de la encuesta de Enfermedades Crónicas no Transmisibles llevada a cabo por el Ministerio de Salud Pública en 2007 destacan 60 % de sobrepeso/obesidad, siendo el 24% obesos.

La situación en los niños uruguayos es igualmente alarmante.

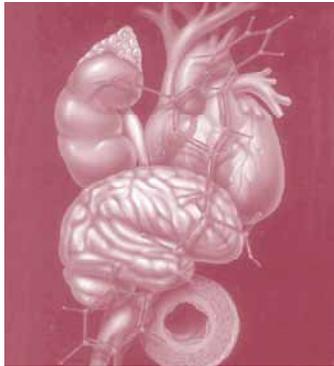
La Encuesta Nacional de Sobrepeso Obesidad (ENSO) en niños, señala que 26 % tienen un IMC por encima del percentil 85 % (sobrepeso) y casi el 10 % de ellos se presentan por encima del percentil 95 (obesidad).

Esta situación epidemiológica latinoamericana de la obesidad, el aumento del riesgo cardiovascular que conlleva y la dificultad en el mantenimiento de los logros terapéuticos nos lleva a plantear la necesidad de impulsar acciones preventivas.

La SOLAT que tiene como uno de los objetivos la difusión y liderazgo en acciones coordinadas y orientadas a lograr la disminución de la morbimortalidad cardiovascular, debe tener un rol central y a través de un enfoque integral y coordinado posibilitar un diagnóstico precoz y un tratamiento ajustado a la realidad de cada país.

Prof. Dra. Silvia Lissmann

Médico Internista-Gastroenteróloga
Profesora Adjunta de la Escuela de Nutrición. Universidad de la República
Past Presidenta de la Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis
Tesorera de la Sociedad Uruguaya de Aterosclerosis



La Asociación Americana de Diabetes Revisa las Líneas Guía de Diabetes

Diabetes Care. December 29, 2009; *Diabetes Care*, volume 33, supplement 1, January 2010:S11-S61

En sus últimas líneas guía, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) promueve un papel más prominente para la prueba de la hemoglobina A1c en el diagnóstico de diabetes tipo 2 y prediabetes.

La prueba de Hb A1c, mide el promedio de los niveles de glucosa en sangre en un periodo de 3 meses, fue usada previamente solo para evaluar el control diabético en el tiempo. Un nivel de Hb A1c de aproximadamente 5% indica la ausencia de diabetes, y de acuerdo a las nuevas líneas guía basadas en la evidencia, una Hb A1c de 5.7% a 6.4% indica prediabetes, y un nivel A1c de 6.5% o mayor indica la presencia de diabetes.

Para un óptimo control diabético, el blanco recomendado por la ADA para la mayoría de las personas con diabetes es un nivel de A1c no mayor a 7%. Se espera que alcanzando esta meta se pueda prevenir las complicaciones serias relacionadas con la diabetes incluyendo nefropatía, neuropatía, retinopatía, y enfermedad de encías.

Cambios específicos en las Recomendaciones Prácticas 2010 son las siguientes:

- Se ha añadido una sección sobre diabetes relacionada a la fibrosis quística en "Standards of Medical Care in Diabetes." Nueva evidencia ha mostrado que el diagnóstico temprano de fibrosis quística relacionada a la diabetes y el tratamiento agresivo con insulina han disminuido la brecha en mortalidad entre pacientes con fibrosis quística con y sin diabetes y han eliminado

las diferencias de sexo en las tasas de mortalidad.

- Revisión de la sección "Diagnosis of Diabetes" ahora incluye el uso del nivel de A1c para el diagnóstico de diabetes, con un punto de corte de 6.5%.
- La sección antes llamada "Diagnosis of Pre-diabetes" ahora es designada como "Categories of Increased Risk for Diabetes." Las categorías que sugieren un riesgo incrementado para futura diabetes ahora incluyen un rango de A1c entre 5.7% a 6.4%, así como glucosa alterada en ayunas y/o niveles de tolerancia a la glucosa alterados.
- Revisión de la sección "Detection and Diagnosis of GDM [Gestational Diabetes Mellitus]" ahora incluye una discusión de cambios futuros posibles en este diagnóstico, de acuerdo a consenso internacional. Las mujeres diagnosticadas con diabetes gestacional deben ser cribadas para diabetes 6 a 12 semanas postpartum y deberán tener subsecuente detección sistemática para el desarrollo de diabetes o prediabetes.
- Revisión extensa en la sección "Diabetes Self-Management Education" están basadas en evidencias nuevas. Metas de educación de automonitoreo de diabetes son mejorar la adhesión, e incrementar el porcentaje de pacientes que alcanzan los niveles blancos de A1c.
- Revisión extensa en la sección "Antiplatelet

Agents" ahora reflejan evidencia de estudios recientes sugiriendo que en pacientes de riesgo bajo o moderado, la aspirina es de beneficio cuestionable para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Considerar el tratamiento con aspirina como estrategia de prevención primaria en pacientes con diabetes que tienen un riesgo cardiovascular incrementado, definido como un riesgo a 10 años mayor del 10%. Pacientes con riesgo cardiovascular incrementado incluyen hombres mayores de 50 años o mujeres mayores de 60 años con al menos 1 factor de riesgo mayor adicional.

- El examen de retina deberá realizarse anualmente o al menos cada 2 a 3 años en pacientes de riesgo bajo con examen de fondo de ojo normal en el pasado. La fotografía de fundus puede ser usada como estrategia de cribaje para retinopatía, como se describe en la sección "Retinopathy Screening and Treatment."
- Revisión extensa en la sección "Diabetes Care in the Hospital" ahora cuestiona el beneficio de control muy estricto de la glicemia en pacientes críticamente enfermos.
- Revisión extensa en la sección "Strategies for Improving Diabetes Care" están basadas en nuevas evidencias. Estrategias exitosas para mejorar el cuidado de diabetes, que han resultado en mejorar procesos de medida tales como determinación de niveles de A1c, niveles de lípidos y presión arterial.

La Aspirina Reduce Mortalidad en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Greg Ong, MB, BS, Timothy M.E. Davis, FRACP and Wendy A. Davis, PHD **Aspirin Is Associated With Reduced Cardiovascular and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes in a Primary Prevention Setting. The Fremantle Diabetes Study** *Diabetes Care* 2010; 33: 317-321

From the School of Medicine and Pharmacology, University of Western Australia, Crawley, Western Australia, Australia.

El objetivo era determinar si el uso regular de aspirina (≥ 75 mg/día) estaba asociado independientemente con enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad de toda causa en pacientes con diabetes tipo 2 y sin historia de ECV.

Fue un estudio observacional longitudinal Fremantle Diabetes Study, 651 (50.3%) sin historia de previa ECV al ingreso entre 1993 y 1996, fueron seguidos hasta que murieron o hasta fines de junio 2007, representando un total de 7,537 pacientes-año (media \pm SD 11.6 \pm 2.9 años).

Durante el seguimiento hubo 160 muertes (24.6%), con 70 (43.8%) debido a ECV. En el análisis de sobrevida (Kaplan-Meier), no hubo diferencia en mortalidad por ECV o toda causa de mortalidad en usuarios de aspirina versus no usuarios ($P = 0.52$ y 0.94 , respectivamente). Después del ajuste para

variables significativas, el uso regular de aspirina predijo independientemente reducción en la mortalidad ECV y toda causa de mortalidad (razón de riesgo [HR] 0.30 [95% CI 0.09-0.95] y 0.53 [0.28-0.98] respectivamente; $P \leq 0.044$). En análisis de subgrupos, el uso de aspirina estaba independientemente asociado con reducción de toda causa de mortalidad en hombres ≥ 65 años.

Los autores concluyen que el uso regular de aspirina a baja dosis puede reducir la mortalidad por ECV y de toda causa en prevención primaria en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2. Las reducciones en toda causa de mortalidad son mayores en hombres de ≥ 65 años. Los presentes datos soportan las recomendaciones que la aspirina deberá usarse en todos en la prevención primaria de ECV, excepto los pacientes de más bajo riesgo.

La Comorbilidad Afecta la Interrelación entre Control Glicémico y Resultados Cardiovasculares en Pacientes con Diabetes

Sheldon Greenfield, MD; John Billimek, PhD; Fabio Pellegrini, MS; Monica Franciosi, MSc; Giorgia De Berardis, MSc; Antonio Nicolucci, MD; and Sherrie H. Kaplan, PhD, MPH. **Comorbidity Affects the Relationship Between Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Diabetes. A Cohort Study** *Ann Intern Med*. 2009; 151:854-860.

El objetivo del estudio era determinar si alcanzando blancos de hemoglobina A1c (HbA1c) de 6.5% o menos, o de 7.0% o menos para control glicémico provee beneficios diferenciales para pacientes con niveles altos versus niveles bajos a moderados de comorbilidad.

Este estudio observacional y longitudinal a 5 años realizado en Italia, en pacientes con diabetes mellitus

tipo2 (DM) -101 pacientes externos con DM y 103 médicos generales - sugiere que la presencia de comorbilidades puede impactar en los beneficios del control glicémico de prevenir enfermedad cardiovascular (CV).

En pacientes jóvenes con comorbilidad baja a moderada, alcanzar un nivel de HbA1c de $< 6.5\%$ estaba asociada con menor incidencia de eventos

CV a 5 años (ajustado HR, 0.60 [95% CI, 0.42 a 0.85]; $P < 0.005$). Contrariamente, entre pacientes con altos niveles de comorbilidad, no hubo asociación entre alcanzar blancos de HbA1c de 6.5% o menos, o $< 7.0\%$ (ajustado HR, 0.92 [CI, 0.68 a 1.25]; $P = 0.61$) y presencia de eventos CV.

Las comorbilidades fueron evaluadas por el cuestionario Total Illness Burden Index (TIBI) que

mide la presencia y severidad de 8 dimensiones de condiciones comórbidas, problemas y enfermedades (enfermedad cardíaca aterosclerosa, enfermedad pulmonar, falla cardíaca congestiva, artritis, enfermedad genitourinaria, pérdida de la

visión, condiciones gastrointestinales y afección del pie).

Los investigadores concluyen que pacientes con niveles altos de comorbilidad con DM pueden recibir

un beneficio CV disminuido con el control intensivo de la glicemia. Recomiendan que la comorbilidad deba ser considerada cuando buscamos puntos de corte en el descenso de la glucosa en pacientes con DM.

No Hay Obesidad Saludable

Johan Ärnlöv, MD, PhD; Erik Ingelsson, MD, PhD; Johan Sundström, MD, PhD; Lars Lind, MD, PhD

Impact of Body Mass Index and the Metabolic Syndrome on the Risk of Cardiovascular Disease and Death in Middle-Aged Men *Circulation* 2010;121:230-236

From the Department of Public Health and Caring Sciences/Geriatrics (J.Ä.), Department of Medical Sciences (J.S., L.L.), and Uppsala Clinical Research Center (J.S.), Uppsala University, Uppsala, Sweden; Department of Medical Epidemiology and Biostatistics (E.I.), Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; and School of Health and Social Studies (J.Ä.), Dalarna University, Falun, Sweden.

Un estudio sueco que ha seguido a casi 1.800 hombres durante 30 años mostró que el exceso de peso es cardiovascularmente nocivo incluso cuando no existe síndrome metabólico

El propósito del estudio era investigar asociaciones entre combinaciones de categorías de índice de masa corporal (IMC) y síndrome metabólico (SM) y el riesgo de enfermedad cardiovascular (CV) y muerte en hombres de mediana edad.

Los factores de riesgo CV fueron evaluados en individuos sin diabetes en un estudio longitudinal de hombres adultos. De acuerdo al estado IMC-SM, los participantes fueron categorizados como peso normal (IMC <25 kg/m²) sin SM (National Cholesterol Education Program criteria; n=891), peso normal con SM (n=64), sobrepeso (IMC 25 a 30 kg/m²) sin SM (n=582), sobrepeso con SM (n=125), obesos (IMC >30 kg/m²) sin SM (n=30), u obesos con SM (n=66). Durante un seguimiento promedio de 30 años, murieron 788 participantes y 681 desarrollaron enfermedad CV (compuesto de muerte CV

u hospitalización por infarto de miocardio, stroke, o falla cardíaca). Después de ajustes para edad, tabaquismo y colesterol LDL, se observó un riesgo incrementado para enfermedad CV en participantes con peso normal y SM (razón de riesgo (HR) 1.63, 95% CI 1.11 a 2.37), participantes con sobrepeso sin SM (HR 1.52, 95% CI 1.28 a 1.80), participantes con sobrepeso con SM (HR 1.74, 95% CI 1.32 a 2.30), participantes obesos sin SM (HR 1.95, 95% CI 1.14 a 3.34) y obesos con SM (HR 2.55, 95% CI 1.81 a 3.58) comparado con individuos con peso normal sin SM. Los problemas sólo se volvieron más evidentes después de unos 15 años. Estas categorías IMC-SM significativamente predicen tasas de mortalidad total en un patrón similar.

En conclusión hombres de edad media con SM tienen riesgo incrementado para eventos CV y muerte total independiente del estado de IMC durante más de 30 años de seguimiento. En contraste a estudios previos, individuos con sobrepeso y obesos sin SM tienen también un riesgo incrementado. Los presentes datos rechazan la noción que el sobrepeso y la obesidad sin SM son condiciones benignas.

Pérdida de Peso e Incidencia de Diabetes a Largo Plazo (Diabetes Prevention Program)

10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Prevention Program Research Group. The Lancet*, 2009;1677 - 1686

En el estudio clínico randomizado (2.8 años) Diabetes Prevention Program (DPP), la incidencia de diabetes en adultos de riesgo alto fue reducida en un 58% con intervención intensiva en el estilo de vida y en un 31% con metformina, comparado con placebo. Los investigadores se preguntan la persistencia de estos efectos a largo plazo.

Todos los participantes del DPP fueron elegidos para continuar el seguimiento. 2766 de 3150 (88%) reclutados para una media de seguimiento adicional de 5.7 años (IQR 5.5-5.8). 910 participantes para estilo de vida, 924 para metformina y 932 fueron del grupo de placebo original. Sobre la base de los beneficios de la intervención intensiva en estilo de vida en el DPP, a los tres grupos se ofreció implementar intervención en el estilo de vida. El

tratamiento con metformina fue continuado en el grupo metformina original (850 mg 2 veces al día si toleraba), y al grupo original intervención estilo de vida se ofreció soporte de estilo de vida adicional. El resultado primario fue desarrollo de diabetes de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).

Durante los 10 años (IQR 9.0-10.5) de seguimiento desde la randomización a DPP, el grupo original de estilo de vida parcialmente regano peso. La modesta pérdida de peso con metformina se mantuvo. La incidencia de diabetes durante el DPP fueron 4.8 casos por 100 personas-año (95% CI 4.1-5.7) en el grupo intervención intensiva en estilo de vida, 7.8 (6.8-8.8) en el grupo metformina y 11.0 (9.8-12.3) en el grupo placebo. Las tasas de

incidencia de diabetes en el seguimiento del estudio fueron similares entre los grupos de tratamiento: 5.9 por 100 personas-año (5.1-6.8) para estilo de vida, 4.9 (4.2-5.7) para metformina, y 5.6 (4.8-6.5) para placebo. La incidencia de diabetes en los 10 años desde la randomización DPP fue reducida 34% (24-42) en el grupo estilo de vida y 18% (7-28) en el grupo metformina comparado con placebo.

Durante el seguimiento después de DPP, las incidencias en los grupos placebo y metformina antiguos cayeron para igualar a los del grupo estilo de vida antiguo, pero la incidencia acumulativa de diabetes permaneció mas baja en el grupo estilo de vida. La prevención o retardo de diabetes con intervención de estilo de vida o metformina puede persistir por al menos 10 años.

Metformina para Obesidad en Niños y Adolescentes

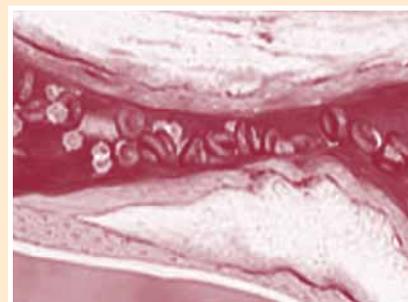
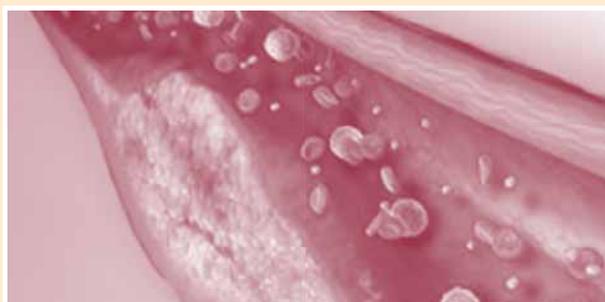
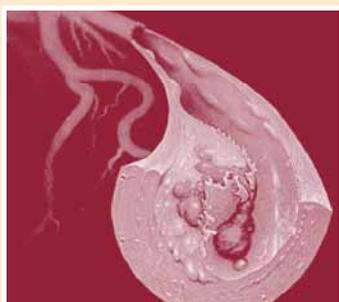
Min Hae Park, MSC; Sanjay Kinra, MD, PHD; Kirsten J. Ward, PHD; Billy White, MBBS; Russell M. Viner, MBBS, PHD. **Metformin for obesity in children and adolescents: a systematic review.** *Diabetes Care*. 2009; 32(9):1743-1745.

El objetivo del estudio era resumir la eficacia de la metformina en reducir el IMC y riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes obesos sin diabetes.

Los autores hicieron una revisión sistemática y meta-análisis de estudios controlados y randomizados. Estudio doble ciego de ≥ 6 meses de duración en sujetos obesos de ≤ 19 años de edad sin diabetes. El resultado primario de interés incluía cambios en el IMC y medición de la sensibilidad insulínica.

Cinco estudios cumplieron los criterios de inclusión (n = 320 individuos). La metformina comparada con el placebo, redujo el IMC en 1.42 kg/m² (95% CI 0.83-2.02) y el score HOMA-IR por 2.01 (95% CI 0.75-3.26).

En conclusión, la metformina parece ser moderadamente eficaz en reducir en un periodo corto el IMC y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes obesos hiperinsulinémicos. Se recomienda estudios más grandes y de mayor duración para establecer su papel en el tratamiento de niños con sobrepeso.



Efectos del Liraglutide en el Tratamiento de la Obesidad

Prof Arne Astrup MD a, Prof Stephan Rössner MD b, Prof Luc Van Gaal MD c, Prof Aila Rissanen MD d, Prof Leo Niskanen MD e, Mazin Al Hakim MD f, Jesper Madsen PhD g, Mads F Rasmussen PhD h, Prof Michael EJ Lean MD i, on behalf of the NN8022-1807 Study Group ‡ **Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.** *The Lancet*, 2009; 374: 1606-16

a. Department of Human Nutrition, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, Denmark
b. Obesity Unit, Karolinska University Hospital, Huddinge, Sweden
c. Department of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium
d. Obesity Research Unit, Department of Psychiatry, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland

e. Department of Medicine, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland
f. Department of Medicine, EB Flevo Research, Almere, Netherlands
g. Department of Biostatistics, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark
h. Department of Medical and Science, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark
i. Department of Human Nutrition, University of Glasgow, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, UK

Los autores evaluaron el efecto del liraglutide sobre el peso corporal y la tolerabilidad en individuos obesos sin diabetes tipo 2 en un estudio doble ciego controlado con placebo, duración de 20 semanas, comparando con orlistat (abierto) en 19 lugares de Europa.

Fueron 564 individuos entre 18 a 65 años de edad (IMC 30-40 kg/m²) randomizados y asignados a cuatro dosis de liraglutide (1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg, o 3.0 mg, n=90-95) o a placebo (n=98) administrado una vez al día subcutánea u orlistat (120 mg, n=95) oral, tres veces al día. Todos los individuos tenían una dieta con déficit de energía de 500 kcal por día y actividad física incrementada.

Los participantes con liraglutide perdieron significativamente más peso que los con placebo y orlistat. La media de pérdida de peso con liraglutide 1.2 mg, 1.8 mg, 2.4 mg y 3.0 mg fue 4.8 kg, 5.5 kg, 6.3 kg, y 7.2 kg respectivamente, comparado con 2.8 kg con placebo y 4.1 kg con orlistat. Mas individuos (76%) perdieron > 5% de peso con liraglutide 3-0 mg que con placebo (30%) u orlistat (44%).

La presión arterial sistólica y diastólica disminuyó a todas las dosis de liraglutide. La proporción de pacientes con síndrome metabólico a la 20 semana disminuyó en más del 60% con liraglutide vs.

placebo (38%) y orlistat (13%). La prevalencia de prediabetes disminuyó entre 84-96% con liraglutide vs. placebo y orlistat.

Las nauseas (24-48%) y vómitos (4-14%) fueron más frecuentes con liraglutide vs (<5%) con placebo y orlistat, pero estos efectos fueron transitorios y rara vez requirieron suspender el tratamiento

Los autores concluyen que el tratamiento con liraglutide durante 20 semanas es bien tolerado, induce la pérdida de peso, mejora algunos factores de riesgo relacionados con la obesidad y reduce la prediabetes.

FDA: La Sibutramina Está Contraindicada en Pacientes Cardiopatas

Meridia (sibutramine hydrochloride): Follow-Up to an Early Communication about an Ongoing Safety Review [Posted 01/21/2010] FDA

Pacientes con historia de enfermedad cardiovascular que están usando la droga para perder peso sibutramina (Meridia) incrementan riesgos para infarto de miocardio (IM) y stroke, ha concluido la FDA como parte de la revisión de los resultados de seguridad.

La FDA describe el Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial (SCOUT), que reclutó >10, 742 pacientes obesos o con sobrepeso con diabetes o historia de enfermedad coronaria, vascular periférica, o stroke, junto con otros factores de riesgo cardiovascular.

Un análisis temprano del punto final primario del estudio, un compuesto de "ataque cardiaco, stroke, paro cardiaco reanimado o muerte," encontró la tasa de 11.4% para pacientes recibiendo sibutramina y 10% para aquellos recibiendo placebo.

En consecuencia la sibutramina está contraindicada y no deberá ser usada en pacientes con historias de:

Enfermedad de arteria coronaria, incluyendo IM y angina
Insuficiencia cardiaca congestiva
Arritmia cardiaca
Stroke o ataque isquémico transitorio
Enfermedad arterial periférica
Hipertensión no controlada (>145/90 mmHg)

Los pacientes que actualmente están usando sibutramina deberán hablar con su médico para determinar si continuar con su uso es apropiado y discutir cualquier duda que puedan tener acerca de su tratamiento.

Terapia Intensiva o Estándar con Estatinas post Infarto de Miocardio? Estudio IDEAL

Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R, et al., on behalf of the IDEAL Investigators. **Total Cardiovascular Disease Burden: Comparing Intensive With Moderate Statin Therapy: Insights From the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) Trial** *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2353-2357.

La pregunta del estudio era comparar la eficacia del tratamiento a dosis alta de atorvastatina y dosis usual de simvastatina para la prevención de eventos cardiovasculares (CV) subsecuentes al primer evento?

Fue un análisis post-hoc del Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) trial que exploró la posibilidad que nueva información acerca de la eficacia del tratamiento de la terapia con estatinas intensiva comparada con la terapia estándar con estatinas pueda ser aprovechada por análisis de acontecimientos repetidos (después del primer evento) de diferentes tipos de eventos CV.

(cualquier enfermedad cardiovascular [ECV]), punto final primario (muerte por enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio no fatal, y paro cardiaco reanimado) mas lo siguiente: stroke, revascularización, hospitalización por angina de pecho inestable, hospitalización por falla cardiaca congestiva y enfermedad arterial periférica.

Compararon pacientes recibiendo simvastatina 20-40 mg/ día, con pacientes recibiendo atorvastatina 80 mg/ día, en estos el riesgo relativo de un primer evento CV se redujo en 17% (p < 0.0001), de un segundo evento en 24% (p < 0.0001), de un tercero en 19% (p = 0.035), de un cuarto en 24%

(p = 0.058), y de un quinto en 28% (p = 0.117).

Los autores concluyen que la terapia intensiva con estatinas continúa siendo más efectiva que la terapia estándar con estatinas aun más allá del primer evento.

Este análisis da nuevas luces en el tratamiento de pacientes que experimentaron uno o repetidos acontecimientos de eventos CV, sugiriendo que especialmente para tales pacientes, la terapia intensiva con estatinas es preferible a la terapia estándar.

Es Útil la Rosuvastatina Sobre la Progresión de la Estenosis Aórtica?... Estudio ASTRONOMER

Kwan Leung Chan, MD, FRCPC; Koon Teo, MD, FRCPC; Jean G. Dumesnil, MD, FRCPC; Andy Ni, MSc; James Tam, MD, FRCPC, for the ASTRONOMER Investigators **Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis. Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial** *Circulation* 2010;121:306-314

From the University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario (K.L.C.); Hamilton HSC, Hamilton, Ontario (K.T.); Hopital Laval/Quebec Heart Institute, Quebec City, Quebec (J.G.D.); Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Ottawa, Ontario (A.N.); and St Boniface Hospital, Winnipeg, Ontario (J.T.), Canada.

La estenosis aórtica (EA) es un proceso activo con similitudes a la aterosclerosis. El objetivo de este estudio era evaluar el efecto de bajar el colesterol con rosuvastatina en la progresión de EA.

Fue un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado en pacientes asintomáticos con EA ligera a moderada y sin indicaciones clínicas para bajar

el colesterol. Los pacientes fueron randomizados a recibir placebo o rosuvastatina 40 mg día. Un total de 269 pacientes fueron randomizados: 134 pacientes a rosuvastatina 40 mg día y 135 pacientes a placebo. Ecocardiogramas anuales fueron realizados para evaluar la progresión de la EA, que era el resultado primario; el seguimiento medio fue de 3.5 años. El

gradiente pico de EA incremento en pacientes recibiendo rosuvastatina desde un basal de 40.8±11.1 a 57.8±22.7 mm Hg al final del seguimiento y en pacientes con placebo desde 41.6±10.9 mm Hg basal a 54.8±19.8 mm Hg al fin del seguimiento. El incremento anualizado en el gradiente pico de EA era 6.3±6.9 mm Hg en el grupo rosuvastatina y 6.1±8.2 mm Hg en el grupo placebo

(P=0.83). El tratamiento con rosuvastatina no estaba asociado con una reducción en la progresión de EA en ninguno de los subgrupos predefinidos.

En conclusión, bajar el colesterol con rosuvastatina 40 mg no reduce la progresión de la EA en pacientes con EA ligera a moderada; así, las estatinas no deberán ser usadas con el único propósito de reducir la progresión de EA.

Estatinas y Prevención de Stroke

Brendan M. Everett, MD, MPH; Robert J. Glynn, ScD; Jean G. MacFadyen, BA; Paul M Ridker, MD, MPH **Rosuvastatin in the Prevention of Stroke Among Men and Women With Elevated Levels of C-Reactive Protein. Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)** *Circulation*. 2010; 121:143-150

From the Center for Cardiovascular Disease Prevention, Division of Preventive Medicine (B.M.E., R.J.G., J.G.M., P.M.R.), and the Cardiovascular Medicine Division (B.M.E., P.M.R.), Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Mass.

Estudios previos de prevención primaria con estatinas que usaron criterios de colesterol no han reportado disminución significativa en el riesgo de stroke. Los autores evaluaron si la terapia con estatinas puede reducir tasas de stroke entre individuos con bajos niveles de colesterol pero niveles elevados de PCR de alta sensibilidad.

En el estudio Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), 17 802 hombres y mujeres aparentemente sanos con niveles de colesterol

LDL <130 mg/dL y niveles de PCR-hs 2.0 mg/L fueron randomizados a recibir rosuvastatina 20 mg día o placebo y seguidos hasta la ocurrencia del primer stroke. Después de una media de seguimiento de 1.9 años (máximo, 5.0 años), rosuvastatina resulto en una reducción de 48% en el riesgo de stroke fatal y no fatal cuando comparamos con placebo (tasa de incidencia, 0.18 y 0.34 por 100 personas-año de observación, respectivamente; razón de riesgo 0.52; 95% CI, 0.34 a 0.79; P=0.002), un hallazgo que era consistente a través de todos los subgrupos

examinados. Este hallazgo era debido a 51% de reducción en la tasa de stroke isquémico (razón de riesgo, 0.49; 95% CI, 0.30 a 0.81; P=0.004), sin diferencia en las tasas de stroke hemorrágico entre los brazos activo y placebo (razón de riesgo, 0.67; 95% CI, 0.24 a 1.88; P=0.44).

En conclusión, la rosuvastatina redujo en más de la mitad la incidencia de stroke isquémico entre hombres y mujeres con niveles bajos de colesterol LDL que estaban en riesgo por tener niveles elevados de PCR-hs.

Más Allá del Colesterol LDL...

Benoit J. Arsenault, PhD^{1,2}, Jamal S. Rana, MD, PhD⁴, Erik S.G. Stroes, MD, PhD⁵, Jean-Pierre Després, PhD^{1,3}, Prediman K. Shah, MD⁴, John J.P. Kastelein, MD, PhD⁵, Nicholas J. Wareham, MBBS, PhD⁷, S. Matthijs Boekholdt, MD, PhD^{6,1} and Kay-Tee Khaw, MBBChir¹ **Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol. Respective Contributions of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, and the Total Cholesterol/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio to Coronary Heart Disease Risk in Apparently Healthy Men and Women** *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:35-41

1. Centre de recherche de l'Institut universitaire de Cardiologie et de Pneumologie de Québec, Québec, Québec, Canada

2. Departments of Anatomy and Physiology, Faculty of Medicine, Université Laval, Québec, Québec, Canada

3. Division of Kinesiology, Department of Social and Preventive Medicine, Université Laval, Québec, Québec, Canada

4. Cedars-Sinai Heart Center, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles, Los Angeles, California

5. Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

6. Department of Cardiology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

7. Medical Research Council Epidemiology Unit, Institute of Public Health, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

8. Department of Public Health and Primary Care, Institute of Public Health, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

Este estudio fue diseñado para probar la hipótesis que a cualquier nivel colesterol LDL, otros parámetros lipídicos tales como no-HDL-C, triglicéridos (TG), y relación colesterol total (CT)/HDL-C están asociados con un riesgo incrementado de enfermedad cardiaca coronaria (ECC).

En el EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition)-Norfolk se hizo un estudio poblacional prospectivo con 21,448 participantes sin diabetes o ECC entre 45 a 79 años de edad fueron seguidos por 11 años. Durante el seguimiento un total de 2,086 participantes desarrollaron ECC.

Entre los individuos con niveles bajos de colesterol LDL (<100 mg/dL), después de un ajuste para edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, circunferencia de cintura, actividad física, y terapia hormonal (en mujeres), aquellos con niveles de no-HDL-C >130 mg/dL tenían una razón de riesgo

(HR) para futura ECC de 1.84 (95% CI: 1.12 a 3.04) cuando se compara con aquellos con niveles de no-HDL-C <130 mg/dL. En un modelo similar, individuos con niveles de TG >150 mg/dL tenían un HR de 1.63 (95% CI: 1.02 a 2.59) cuando se compara con aquellos con niveles de TG <150 mg/dL, e individuos con una relación CT/HDL-C >5 tenían un HR de 2.19 (95% CI: 1.22 a 3.93) versus aquellos con una relación CT/HDL-C <5.

Los autores concluyen que independientemente de los niveles plasmáticos de colesterol LDL, los participantes con niveles altos de no-HDL-C, altos TG, o con una relación elevada de CT/HDL-C tuvieron un riesgo incrementado de ECC. Consideran que son necesarios algoritmos de evaluación de riesgo de ECC así como blancos de lípidos para considerar otros parámetros fácilmente disponibles tales como el no-HDL-C.

Triglicéridos Altos y Progresión de la Neuropatía Diabética

Timothy D. Wiggin,¹ Kelli A. Sullivan,¹ Rodica Pop-Busui,² Antonino Amato,³ Anders A.F. Sima,⁴ and Eva L. Feldman¹ **Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy.** *Diabetes* 2009; 58:1634-1640

From the 1Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; the 2Department of Internal Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology, and Diabetes, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; 3Sigma-Tau Research, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Gaithersburg, Maryland; and the 4Departments of Pathology and Neurology, Wayne State University, Detroit, Michigan.

La neuropatía diabética (NPD) es la complicación más común de la diabetes (DM), y es responsable del mayor número de hospitalizaciones y amputaciones no traumáticas. La NPD correlaciona positivamente con la hiperglicemia y la Hb A1C. La dislipidemia en general y la hipertrigliceridemia en particular fueron sindicadas como factores predictivos de la NPD, sin una confirmación definitiva.

De una cohorte de 748 pacientes con NPD y DM, evaluados por 52 semanas, 427 pacientes con biopsia del nervio sural al principio y al final del estudio, fueron seguidos por estudios clínicos, de electrofisiología, de glicemia y perfil metabólico. Al final del estudio 208 fueron clasificados en aquellos con cambios rápidos y progresivos de la NPD frente a aquellos sin cambios progresivos. La división se

basó en la conservación de densidad de fibras mielinizadas (DFM) del nervio sural. Aquellos pacientes con una pérdida de ≥ 500 fibras/mm² al final del estudio fueron clasificados con cambios progresivos, y los que perdieron ≤ 100 fibras/mm² correspondían al grupo sin cambios.

Al comparar ambos grupos, aquellos que presentaron cifras elevadas de triglicéridos al inicio del estudio correspondieron en mayor número al grupo que desarrolló NPD acelerada (P=0.04). Así mismo la velocidad de conducción nerviosa del nervio peroneo motor se hallaba disminuida en el mismo grupo de progresión rápida de NPD (P=0.008), y no así de velocidad de conducción de otros nervios ni de la HbA1C.

Los resultados sostienen la importancia de la

hipertrigliceridemia en el desarrollo de la NPD encontrada en pacientes con DM tipo2 con enfermedad temprana y no así en DM tipo 1 que desarrollan NPD en una etapa más tardía. La velocidad de conducción nerviosa del nervio peroneo motor contribuye en forma más sensible para identificar la NPD comparada con otros nervios estudiados. El uso de estatinas tiene por lo tanto un efecto paliativo en el desarrollo y progresión de la NPD.

En conclusión, los participantes con ligera a moderada NPD, triglicéridos elevados correlacionan con pérdida de DFM independiente de la duración de la enfermedad, edad, control de diabetes, u otras variables. Estos datos soportan el concepto evolucionado que la hiperlipidemia es instrumental en la progresión de la NPD.



Resúmenes de Conferencias Presentadas en el XV^o Curso Internacional de Diabetes. Curso Latinoamericano de Diabetes (ALAD) (Bogotá, Colombia, 19 y 20 de marzo de 2010)

1. Diuréticos y Bloqueo β Adrenérgico en Pacientes con Diabetes e Hipertensión

Gustavo Márquez Salom, MD, FACP (Hon)*

Diuréticos

Los diuréticos siguen vigentes para el tratamiento de la hipertensión arterial (HA) y su uso se fundamenta en varios estudios clínicos que han demostrado reducción de la morbimortalidad relacionada con HA.

Los inhibidores de anhidrasa carbónica tienen actividad antihipertensiva limitada; los diuréticos de asa actúan rápidamente, tienen efectividad moderada y se emplean más en los pacientes con deterioro de la función renal o con insuficiencia cardíaca; las tiazidas se utilizan más en pacientes con función renal normal; los diuréticos ahorradores de potasio actúan directamente inhibiendo la secreción de potasio (amiloride y triamterene), con acción diurética débil, o inhiben la aldosterona (espironolactona y eplerenona), con un espectro de propiedades benéficas relacionadas, no suficientemente ponderadas.

La evidencia disponible permite especular si la clortalidona tiene mejor impacto clínico que la hidroclorotiazida (HCTZ). Sin embargo, se pueden preferir indistintamente y la dosis inicial para HCTZ es de 12.5 mg y de clortalidona de 6.25 mg.

Los meta-análisis de estudios aleatorizados controlados no han mostrado diferencias significativas en eventos cardiovasculares (CV) mayores entre tratamientos basados en diuréticos, IECAs, calcioantagonistas y betabloqueadores. En estos estudios los efectos secundarios tales como hiperuricemia, hipercalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia, hipotensión postural y disminución de la tolerancia a la glucosa no han mostrado incidencia sobre resultados finales.

En pacientes con diabetes los antihipertensivos más nuevos han mostrado algunos beneficios; sin embargo, en esta población los diuréticos se usan más como coadyuvantes ya que por lo general se requieren varios fármacos para lograr las metas de presión arterial. Estos agentes acompañantes deben haber comprobado beneficios en estudios clínicos.

La evidencia permite recomendar los diuréticos, en especial, los tiazídicos o relacionados, como agentes antihipertensivos de primera línea, al inicio del tratamiento, como monoterapia, o como coadyuvantes de otros antihipertensivos en pacientes con HA sin o con comorbilidades. En pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y diabéticos, debe tenerse en cuenta la patología de base y el equilibrio hidroelectrolítico, pudiendo ser necesario usar diurético de asa o la combinación de tiazidas o diuréticos de asa con un diurético ahorrador de potasio. Si existe insuficiencia cardíaca, se recomienda diuréticos antagonistas de la aldosterona.

En pacientes con síndrome metabólico o en riesgo de desarrollar diabetes, el empleo de diuréticos debe analizarse cuidadosamente, y debe evitarse combinarlos con β bloqueadores. La evaluación del estado metabólico debe chequearse periódicamente.

Los diuréticos son particularmente eficaces en pacientes de raza negra, ancianos y obesos, y en otros grupos poblacionales cuando se combinan con inhibidores del SRA.

β Bloqueadores

El posicionamiento de los β bloqueadores como medicamentos de primera línea en el tratamiento de la HA se está perdiendo por no demostrar una disminución consistente en la mortalidad cardiovascular, en especial pero no exclusivamente con atenolol.

En hipertensos con patologías asociadas en las cuales los β bloqueadores han demostrado beneficios para reducir morbimortalidad CV, están indicados y no deben discontinuarse salvo contraindicaciones existentes.

Las principales indicaciones son: pacientes de raza blanca, taquicárdicos o con componente adrenérgico asociado, angina o antecedente de infarto del miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva. La HA que cursa con niveles altos de catecolaminas (trastorno de ansiedad, síndrome de pánico, HA post-operatoria) generalmente responde bien. En falla cardíaca conviene asociar los β bloqueadores con IECA o ARA II y diuréticos.

En pacientes diabéticos e hipertensos, si bien no son el tratamiento de primera elección, actualmente no se consideran contraindicados si se usan con precaución, especialmente en pacientes proclives a la hipoglucemia. En este caso deben preferirse β bloqueadores cardioselectivos porque disminuyen la sensibilidad a la insulina en aproximadamente un 25%, en contraste con los β bloqueadores con actividad simpático-mimética intrínseca que la reducen solo en un 17%.

Debemos recordar que el impacto de evitar la combinación diurético y β bloqueador en el tratamiento de la HA, puede ser tan importante como evitar 5.6 ± 2.3 nuevos casos de diabetes por 1.000 pacientes pro año. Por lo tanto, en obesos, intolerantes a la glucosa y síndrome metabólico, los β bloqueadores deben evitarse en lo posible, máxime si van asociados a diuréticos tiazídicos; en tales casos pueden preferirse otros medicamentos.

Los β bloqueadores están contraindicados en asma y broncoespasmo inducible, en bloqueo AV de segundo o tercer grado, enfermedad del nodo sinusal, enfermedad arterial periférica con claudicación severa, alteraciones metabólicas e insuficiencia cardíaca descompensada. En presencia de bradicardia o alteraciones en la conducción que requieran necesariamente del uso de betabloqueador, debe preferirse aquellos que tienen mayor actividad simpático-mimética intrínseca (ISA), así como en aquellos con claudicación, los que tienen efecto alfa asociado. Los β bloqueadores con ISA, así como carvedilol o nebivolol producen a largo plazo menor elevación de los valores de triglicéridos y menor reducción de los niveles de C-HDL.

Los β bloqueadores no liposolubles pueden preferirse cuando se presenten síntomas asociados a efectos secundarios sobre el SNC. Los β bloqueadores pueden usarse con precaución en la HA asociada al embarazo. El labetalol es el único β bloqueador aprobado para el manejo IV de las emergencias y urgencias hipertensivas, y es también útil para el tratamiento de la HA intra y post-operatoria.

* Profesor Especial, Unidad de Lípidos y Diabetes, Universidad Nacional de Colombia. Miembro Emérito de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Miembro Honorario de la Sociedad Colombiana de Cardiología. Expresidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Expresidente de la Federación Diabetológica Colombiana. Presidente de la Asociación Colombiana de Especialistas del Pie Diabético



2. Inhibidores ECA (IECA) y ARA II en el Manejo de la Hipertensión (HAS)

Prof. Samuel Córdova Roca, MD, FACP*

La angiotensina II (Ang II) tiene muchos efectos fisiopatológicos, mediados por la estimulación de los receptores AT1 y AT2. Es un poderoso vasoconstrictor que estimula la secreción de otros dos potentes vasoconstrictores, la vasopresina y la endotelina. Incrementa directamente la retención de sal y agua, e indirectamente vía aumento de secreción de aldosterona. Activa el sistema nervioso simpático y tiene un efecto inotrópico directo sobre el miocardio. Estimula el crecimiento celular y la hipertrofia, la apoptosis, fibrosis intersticial, y síntesis de colágeno influyendo en el remodelado vascular y cardíaco. Causa agregación plaquetaria, promueve la producción de factor tisular, induce la expresión de PAI-1 y estimula la formación de radicales superóxido.

Los IECA favorablemente modifican la homeostasis vascular principalmente por descenso de niveles de Ang II y subiendo niveles de bradicinina. El efecto de IECA sobre la bradicinina diferencia estos agentes de otros moduladores del SRAA.

En el Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study (AIPRI), el benazepril proveyó protección contra la progresión de insuficiencia renal (IR) en pacientes con varias enfermedades renales. Las drogas que inhiben ECA han mostrado enlentecer la progresión de IR en pacientes con nefropatía diabética. AIPRI fue el primer estudio en confirmar que estas drogas tienen una acción similar en pacientes con otras enfermedades renales. The Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) study es el segundo estudio clínico para confirmar que los IECA tienen una acción similar en pacientes con nefropatía crónica no diabética.

Datos basados en el grupo UKPDS revelaron que la reducción de la PA (control estricto) contribuyó a una significativa ($P < 0.05$) mayor reducción en frecuencia de stroke, cualquier punto final de DM, resultados microvasculares y muerte, comparado con estricto control de glucosa ($HbA1c = 7\%$). Los sujetos que fueron randomizados al grupo intensivo tenían 32% menos muertes, 44% menos strokes, 24% menos puntos finales relacionados a diabetes (incluyendo amputaciones), y 37% menos complicaciones microvasculares (incluyendo hemorragia retinal).

En el estudio HOPE (Heart Outcomes and Prevention Evaluation) en pacientes con enfermedad vascular pre existente o diabetes (DM) con un factor de riesgo CV adicional, la IR ligera significativamente incrementaba el riesgo para subsecuentes eventos CV. Ramipril significativamente redujo el riesgo CV alto asociado con IR. Previo al HOPE, el riesgo CV asociado con IR temprana era desconocido. Ramipril redujo el riesgo CV sin incrementar los efectos adversos ni empeoramiento de la función renal.

Con respecto a la renoprotección, diabéticos y no diabéticos se benefician cuando las acciones de Ang II son inhibidas. IECA reduce el riesgo de doblar la creatinina, de enfermedad renal estadio terminal y muerte.

Un metaanálisis de 12 estudios randomizados, IECA (5) y ARA II (7) que reportaron la incidencia de DM de reciente comienzo, IECA estuvo asociado con un 27% de reducción de riesgo relativo de DM, ARA II con un 23%.

En el Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): el losartan comparado al atenolol produjo un 37% de reducción en mortalidad CV ($P = 0.028$). El VALUE fue el primer estudio en demostrar una significativa disminución en DM de nuevo comienzo con un ARA II cuando se comparo con un BCCA. Valsartan redujo la incidencia de DM de nuevo comienzo en 23% comparado a amlodipina.

Los ARA II mejoran la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, promueven el reclutamiento y diferenciación de adipocitos, disminuyen el flujo sanguíneo en islotes pancreáticos y mejoran la tolerancia a la glucosa previniendo la hipokalemia.

Estudios involucrando ARA II han sido conducidos en pacientes con nefropatía incipiente [e.g. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA2), MicroAlbuminuria Reduction with Valsartan (MARVAL), Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) 1 y 2 o con nefropatía diabética [e.g. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT), Reduction of Endpoints in NIDDM con el AIIA Losartan (RENAAL), y Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril (DETAIL)].

Para el mismo nivel de PA alcanzado y el mismo grado de reducción, valsartán disminuyó la albuminuria más efectivamente que la amlodipina en pacientes con DM 2 y MAU, incluyendo el subgrupo con normotensión basal. Esto indica un efecto antiproteinúrico y de protección renal de los ARA II independiente de la PA. Estos hallazgos soportan la equivalencia clínica de los ARA II y los IECA en personas con riesgo alto de eventos CV.

Los ARA II son ampliamente usados para el tratamiento de la HAS, su beneficio en el tratamiento de la HAS fueron evaluados en resultados de numerosos ensayos con pequeñas diferencias en resultados de tratamiento, reducen la DM de reciente comienzo pero pueden incrementar ligeramente el riesgo de ataques cardíacos. En pacientes sin falla cardíaca pero con co-morbilidad de ECV preexistente el uso de un IECA en combinación con un ARA II no reduce los resultados primarios versus la terapia con una sola droga (ONTARGET).

Los IECA tienen beneficios documentados en reducción de muerte CV, IM, falla cardíaca y stroke, pero la capacidad de los ARA II para reducir IM no está probada al presente, hay documentación substancial que ellos reducen la falla cardíaca y el stroke. En general los IECA deben ser considerados en todos los pacientes con enfermedad vascular. En intolerantes a IECA, los ARA II son una alternativa eficaz.

En pacientes con DM, HAS y microalbuminuria, los IECA y ARA II retardan la progresión a macroalbuminuria y a nefropatía. La función renal y el potasio deberán ser monitorizados en estos pacientes. Aunque los IECA han probado ser cardioprotectores y los ARA II nefroprotectores, no hay consenso en la "droga de elección" para todos los pacientes hipertensos con DM2. Muchos estudios soportan la noción que la reducción de la PA per se es más importante que las propiedades específicas de las drogas.

El bloqueo del SRA parece ser una elección apropiada en combinación para pacientes hipertensos con DM tipo 2 o intolerancia a la glucosa.

* Profesor Emérito de Cardiología. Jefe de Medicina I Cardiología del Hospital de Clínicas. Presidente de ASOBAT

3. Calcioantagonistas en el Tratamiento de la Hipertensión en los Pacientes con Diabetes

Gustavo Márquez Salom, MD, FACP (Hon)*

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) son un grupo heterogéneo de medicamentos con mecanismo de acción similar pero con diferencias farmacológicas importantes entre los representantes en cuanto a indicaciones, contraindicaciones e interacciones diferentes, con potencia antihipertensiva equivalente a dosis comparables, bien como monoterapia o en terapia combinada, caso en el cual se potencia su eficacia al agregarse a un diurético administrado previamente o a otros antihipertensivos como los IECAs o ARA II con lo cual se logra reducir efectos secundarios.

Son eficaces en cualquier rango de ingestión de sal (hipertensión no dependiente de sodio). Tienen utilidad en el tratamiento de ancianos (mayores de 55 años, junto con diuréticos), diabéticos (no como monoterapia) y en personas de raza negra. Tienen utilidad particular en casos con hipertensión sistólica aislada y en prevención de enfermedad cerebrovascular.

No deben emplearse como monoterapia en pacientes con proteinuria o disfunción renal, en especial los dihidropiridínicos.

Brindan mayor reducción en el riesgo de enfermedad cerebrovascular y menor en el riesgo de infarto miocárdico, y comparados con _ bloqueadores, IECAs y ARA II, tienen menor beneficio en la prevención de la insuficiencia cardíaca.

Los BCC de acción corta no deben utilizarse en el tratamiento agudo o crónico de pacientes con hipertensión.

El edema periférico, es el efecto secundario más frecuente y depende de la dosis empleada, pudiendo variar entre uno y otro medicamento.

El perfil metabólico neutro de los bloqueadores de los canales de calcio es una ventaja para su utilización en grupos de pacientes en alto riesgo de desarrollar diabetes (DM).

En personas con DM no está recomendado usar un BCC dihidropiridínico en monoterapia si hay microalbuminuria o reducción de la tasa de filtración glomerular, tampoco ha ofrecido en los diabéticos ventajas en reducción del infarto y falla cardíaca en comparación con IECAs y ARA II. Por consiguiente, en DM, deberán usarse en adición pero no en lugar de los IECAs, ARA II y _ bloqueadores. Hay evidencia de que el verapamilo, siendo un BCC no dihidropiridínico, es incapaz de prevenir microalbuminuria en diabéticos tipo 2 hipertensos, por lo que tampoco debe usarse como monoterapia.

* Profesor Especial, Unidad de Lípidos y Diabetes, Universidad Nacional de Colombia. Miembro Emérito de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Miembro Honorario de la Sociedad Colombiana de Cardiología. Expresidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Expresidente de la Federación Diabetológica Colombiana. Presidente de la Asociación Colombiana de Especialistas del Pie Diabético

4. Sulfonilureas: Héroes y Villanos

Jaime Brugés Ruiz, MD*

Las sulfonilúreas (SU) no son sustancias nuevas, las de primera generación tienen más de medio siglo, es bien conocido su mecanismo de acción, sus interacciones y sus efectos secundarios, pero algunas veces los olvidamos, en otras ocasiones, y lo que sucede frecuentemente con médicos recién recibidos, no tienen claros los conceptos.

Las podemos clasificar como:

Primera generación:

Clorpropamida, tabletas de 250 mg

Segunda generación:

Glibenclamida, tabletas de 5 mg

Gliclazida, comprimidos de 80 mg

Tercera generación:

Glimepirida, tabletas de 2 y 4 mg

Gliclazida MR, tabletas de 30mg

Las de primera generación tenían unos efectos especiales que hicieron que su uso fuera cada vez menos, como son: mayor dosificación para lograr un efecto, retención hidrosalina importante que puede empeorar una falla renal de base, efecto antabuse e hipoglucemias que eran prolongadas y que podían comprometer la vida del paciente.

Con las de segunda generación, se logra una menor dosificación, pero debe tomarse más de una vez al día, desaparece la retención hidrosalina, presenta muy poco efecto antabuse, las hipoglucemias son menos prolongadas y rara vez comprometen la vida del paciente. Tiene otros efectos importantes en las personas con diabetes como su efecto extra pancreático y la disminución de la adhesividad plaquetaria.

Las de tercera generación, ventaja de dosis baja y de una toma diaria, las hipoglucemias son raras y de corta duración, por lo que rara vez compromete la vida del paciente; la vía de eliminación es tanto hepática como renal lo que le da un margen importante de seguridad en pacientes con falla renal o hepática. Se aprueba el uso de glimepirida asociada a la insulina, es importante destacar que genera menor ganancia de peso, además de

su efecto sobre la agregación plaquetaria tiene un discreto efecto en la estimulación de producción de adiponectina.

Los principales mecanismos de acción son:

- Estimulo a la secreción de insulina por las células beta del páncreas: lo que implica que debe existir una integridad en una parte del islote para actuar y lograr su acción.
 - Incremento muy leve en la sensibilidad periférica a la insulina, efecto demostrado con la glimepirida
 - Efecto antioxidante solo evidenciado con la gliclazida
- Es eficaz en monoterapia, donde ha reducido la A1c entre 1.0 - 2.0% y la glucemia basal entre 50 y 70 mg/dL.

Los efectos secundarios más frecuentes son:

- Ganancia de peso (1.5 - 4 Kg), común para las de primera y segunda generación, pero no se evidencia este efecto en la de tercera generación como glimepirida y gliclazida de liberación prolongada
- Hipoglucemias, efecto deseable, pero cuando aparecen síntomas de

neuroglucopenia, se convierte en un grave y delicado problema. Es más frecuente en personas mayores de 65 años, personas que viven solas o dependen de otras, aquellas que presentan falla renal o hepática o en quienes se inicia una dosis alta al comienzo de la terapia.

Los efectos secundarios menos frecuentes son:

- Gastrointestinales como náuseas y vómitos
- Rubor facial con la ingesta de alcohol (SU de primera generación).
- Reacciones cutáneas poco frecuentes como purpura, rash, síndrome de Stevens-Johnson.
- Alteraciones hematológicas (agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica).
- Trastornos hepáticos que ocasionan ictericia por colestasis.

Las contraindicaciones más importantes son:

- Coma hiperosmolar o cetoacidótico.
- El embarazo y la lactancia, principalmente las de 1ra generación, llegan en escasa cantidad a la leche materna y pueden tener efecto hipoglucemiante.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Alergia conocida a una sulfonamida
- Se debe documentar de manera importante en personas que presenten anemia de células falciformes, en quienes podría en un momento determinado causar una crisis de falciformismo.

Hay una interacción de las SU de primera y segunda generación con el aparato cardiovascular (CV), bloquean los canales de potasio del miocardio y de los vasos sanguíneos, lo que en teoría tendría un efecto sobre el pre acondicionamiento isquémico. Los discutidos efectos deletéreos CV atribuidos a las SU convencionales se han asociado a una reducción en el flujo sanguíneo coronario y a efectos proarrítmicos. En estudios "in vivo" e "in vitro" se ha demostrado que los efectos CV en el músculo cardíaco son 3-4 veces menores con glimepirida que con las SU convencionales.

Se puede administrar tanto en monoterapia como en terapia combinada. Es importante recordar que las de 2da generación deben tomarse alrededor de las comidas, lo que no sucede con las de 3ra generación. Se recomienda iniciar a dosis bajas con el fin de evitar hipoglucemias y evaluar la respuesta clínica a las dos semanas de iniciado el tratamiento. Siempre comenzar el tratamiento con cambios terapéuticos en el estilo de vida y si esto no da resultados clínicos de control metabólico, iniciar la SU, bien sea como monoterapia o en terapia combinada.

En conclusión, tener siempre en cuenta el estado clínico del paciente al iniciar terapia con SU, se benefician más aquellos en los que predomina la falla pancreática y no la pérdida de la sensibilidad a la insulina. No olvidar nunca que hay siempre algunos efectos deseables como los que se dan sobre los lípidos, aunque discretos, contribuyen a un mejor control metabólico general.

*Diabetólogo Escuela de Graduados SAD. Director Científico Fundación MEDICUS Casa de La Diabetes. Presidente Sociedad Latinoamericana de Aterosclerosis (SOLAT) Capítulo Colombia. Coordinador Nacional Grupo Colombiano de Pie Diabético (COLPEDIS). Cartagena de Indias - Colombia

5. Polineuropatía Diabética Sensitivo Motora Simétrica Distal

Gustavo Márquez Salom, MD, FACP (Hon)*

La neuropatía diabética (ND) es el conjunto de manifestaciones clínicas o subclínicas que indican daño o disfunción en el sistema nervioso periférico, tanto somático como autónomo en personas afectadas con DM.

La polineuropatía diabética sensitivo motora distal (PNDSMD) es uno de los componentes del pie diabético y el contribuyente más frecuente a la aparición de úlceras en los pies como consecuencia de la pérdida de la sensibilidad protectora táctil, térmica y dolorosa, lo que impide a muchas personas el darse cuenta de la lesión y por lo tanto acudir a una consulta más oportuna. Adicionalmente, el dolor neuropático proporciona síntomas que afectan notablemente la calidad de vida y por fortuna son los promotores de que el paciente acuda a la consulta. Trágicamente son los síntomas y/o las úlceras las que marcan el momento del diagnóstico de la PNDSMD, muchas veces en un "punto de no retorno" desde el punto de vista funcional y estructural

La ND es la complicación más frecuente, precoz y discapacitante de la DM pero la menos buscada y más tardíamente diagnosticada en el manejo clínico de la enfermedad por ser hasta cierto punto un diagnóstico de exclusión. La prevalencia de la ND oscila entre el 5 y el 80% de las poblaciones estudiadas. Este rango tan amplio se debe entre otros, a lo difícil que resulta en la práctica médica homogeneizar los criterios para las evaluaciones, mediciones y estandarizaciones de los métodos para la búsqueda de la complicación, su diagnóstico y abordaje terapéutico, considerando además que su detección depende de la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas y de la heterogeneidad de las formas clínicas en que se presenta la neuropatía.

Según datos publicados en la Tercera Edición del Atlas de Diabetes de la IDF la zona de América del Sur y Central (SACA), tiene una prevalencia de ND (en todas sus expresiones) del 50.9% en personas con DM 2, lo cual está muy influenciado

por los datos del Brasil (Foss, 1989). La PNDSMD afectando los miembros inferiores y superiores, es la forma de presentación más prevalente y discapacitante, pudiendo estimarse que compromete un 30% a 40% de las personas con DM tipo 1 y tipo 2 considerando cifras globales para América, ocasionando un riesgo de amputación de un 3% por paciente y por año (15-40% más de riesgo que quienes no padecen diabetes). Es así como esta complicación genera costos muy elevados, tanto por tratamiento de úlceras del pie, infección agregada, amputación y rehabilitación, cobrando mortalidad y reduciendo la esperanza de vida ya que la amputación de un miembro conlleva un riesgo estimado de muerte entre 39-68% en los 5 años que siguen.

La PNDSMD tiene origen multifactorial, destacándose la hiperglucemia y el incremento de ácidos grasos libres derivados de la lipólisis del tejido adiposo visceral en la DM tipo 2, como promotores de estrés oxidativo.

La neuropatía, al igual que otras complicaciones crónicas de la DM, comparte la hipótesis unificada del estrés oxidativo, derivado de la hiperglucemia con daño del DNA y activación en enzimas de reparación como la PARP (poli ADP ribosa polimerasa), que ribosila enzimas claves de la glucólisis como la gliceraldehído fosfato deshidrogenasa, ocasionando acumulación de glucosa y productos intermedios que toman vías metabólicas indeseables (polioles, hexoaminas y generación de AGES) y activación de PKC, conduciendo a daño endotelial, disfunción mitocondrial, con afectación de neuronas y axones. La elevación de ácidos grasos libres provenientes del tejido adiposo visceral expandido, también generará en las mitocondrias, incremento de la oxidación de los mismos con generación de especies reactivas de O₂.

La secuencia de afectación de las fibras nerviosas en la PNDSMD es la siguiente: primero se afectan fibras pequeñas, no mielinizadas luego se afectan fibras pequeñas mielinizadas y grandes mielinizadas. El daño de las fibras pequeñas altera la sensación de tacto, dolor y temperatura e inervación simpática de la piel. En un buen número de casos el déficit sensitivo se presenta con distribución "en medias o calcetín". Más tarde, el compromiso de fibras grandes ocasiona alteración en la sensibilidad vibratoria y propioceptiva y pérdida del control muscular. En un pie con compromiso de su sensibilidad protectora y deformidades relacionadas con el compromiso motor, el trauma externo puede contribuir fácilmente a la aparición de callos que terminarán en úlceras.

El compromiso autonómico puede conducir a edema, piel caliente, reseca y fisurada y en casos avanzados a neuro-osteopatía o pie de Charcot. Vale decir que los mecanismos regenerativos son menos eficaces en la medida que el tiempo avanza. En personas con intolerancia a la glucosa se hace evidente la recuperación en la densidad en las fibras nerviosas intraepidérmicas, después de 12 meses con cambios terapéuticos intensivos eficaces en estilo de vida tales comparables a los que se implementaron en el DPP.

Adicionalmente la comprobación microscópica de brotes neuronales, remielinización y reinervación, son una confirmación de que sí se ponen en marcha mecanismos de protección que desafortunadamente no son tan efectivos porque algunos como la reinervación se realizan de manera "aberrante", perturbando una regeneración adecuada. Estos hechos han contribuido a que la PNFSMD se considere como irreversible, lo cual es inexacto porque la reversibilidad existe, y se logra dependiendo de un "punto de no retorno" que marca cambios estructurales de degeneración y necrosis. Se plantea si acciones terapéuticas en estadios muy avanzados son de utilidad, y la respuesta es afirmativa, porque aún en estas etapas el compromiso nervioso puede empeorarse con la aparición de neuropatía proximal o avance en la disautonomía y denervación de órganos vitales.

Síntomas sensitivos:

Sensación de adormecimiento e insensibilidad de los pies ("pies muertos")

Inestabilidad al caminar con predisposición a caídas o tropezones (compromiso de la propiocepción)

Parestesias en los pies, disestesias

Dolor en las piernas penetrante, punzante, cortante, quemante o profundo, con aumento en la noche.

Sensaciones no usuales y paroxísticas (bolas de algodón, arena caliente, choques eléctricos, sensaciones constrictivas o de estrangulación)

Hipersensibilidad al contacto (alodinia)

Incapacidad para identificar objetos en las manos

Hipoalgesia, anestesia, hipoestesia

Síntomas motores

Dificultad para caminar o subir escaleras, para levantar objetos y para manipular objetos pequeños.

Correlación entre tipo de fibra afectada y síntomas.

Pequeñas: Dolor quemante, punzante, alodinia, parestesias, pérdida de la sensación térmica e identificación de sensación con el pín.

Grandes: Sensación de tirantez, de tener la piel envuelta, pérdida de reflejos, pérdida de la percepción de vibración y de la propiocepción. Signo de Romberg y ataxia.

Diagnóstico simplificado: De exclusión

• Requiere comprobación de intolerancia a la glucosa o DM

• Aplicar cuestionarios validados (Instrumento de Tamizaje de Neuropatía de Michigan y Score Total de Síntomas - TSS)

• Encontrar al menos 2 pruebas positivas entre las siguientes (Disminución de percepción de sensibilidad distal): Exploración con monofilamento de Semmes Weinstein de 10 gramos, diapasón de 128 Hz, dolor a la presión con palillo o neurotips), con carácter simétrico

• Encontrar alteración en reflejos aquileanos y fuerza muscular distal (simétricamente).

Objetivos de Tratamiento

1) Eliminar o reducir los síntomas.

2) Corregir los déficit (signos)

3) Prevenir, retrasar o impedir la progresión de la PND

4) Procurar la prevención de úlceras

Cuándo referir el paciente:

Dolor mayor a 4 en escala visual análoga, asociado a depresión

Signos de asimetría, signos predominantemente motores, rápida progresión de signos, dolor en espalda o en el cuello, historia familiar de neuropatía, cualquier sugerencia de cáncer o enfermedad infecciosa crónica.

* Profesor Especial, Unidad de Lípidos y Diabetes, Universidad Nacional de Colombia. Miembro Emérito de la Asociación Colombiana de Medicina Interna. Presidente de la Asociación Colombiana de Especialistas del Pie Diabético

6. Autocontrol: ¿Todos los Glucómetros son Iguales?

Prof. Daniel Antonio Villanueva Torregroza, Ph.D*

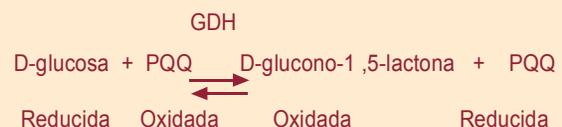
A partir de los estudios DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) existe consenso sobre los beneficios que representa a un paciente diabético alcanzar y mantener valores de glicemia normales. Como para mantenerlos se necesita control permanente, surge la importancia del autocontrol; esto es, el propio paciente, sin depender del laboratorio, mide su glicemia. De esta manera facilita: evitar hiperglucemias, prevenir y detectar hipoglucemias, determinar la necesidad de iniciar un tratamiento o ajustar los cambios en el estilo de vida con el fin de conseguir un mejor control metabólico.

La tecnología, desde los años setenta, ofreció los glucómetros como alternativa instrumental para determinar la glicemia, mediante autocontrol, en forma oportuna, fácil, rápida y confiable. Ahora, después de tres décadas, el paciente diabético sigue beneficiándose del desarrollo tecnológico el cual le ofrece múltiples opciones al momento de decidirse por un glucómetro.

Todos son iguales en lo que respecta a su utilidad; porque todos miden la glicemia. Pero no son iguales en lo que respecta a sus características: volumen de la muestra, vencimiento de las tiras, memoria, calibración, tiempo para el resultado, rango de resultado, codificación, peso, tamaño, etcétera. Y, por encima de todo, pueden diferenciarse en el fundamento del método que aplican para la determinación de glucosa.

El 13 de agosto de 2009 la FDA (Food and Drugs Administration) publicó una voz de alerta sobre el riesgo que corren los pacientes diabéticos de resultar con mediciones de glucosa falsamente elevadas cuando, sometidos a diálisis peritoneal o bajo tratamiento con ciertos medicamentos que contienen o producen azúcares como maltosa, xilosa o galactosa, usan glucómetros cuyo empleo se fundamenta en la reacción durante la cual la enzima Deshidrogenasa de Glucosa (GDH) cataliza la oxidación de la molécula de glucosa a expensas de la reducción de PQQ (Pirroloquinolina quinona), usada como cofactor.

Dicha reacción es:



En cambio, aquellos glucómetros cuyo empleo se fundamenta en la reacción durante la cual la glucosa es oxidada a expensas de la reducción de NAD (Nicotinamida Adenina Dinucleótido) o de FAD (Flavina Adenina Dinucleótido) no exponen a riesgo al paciente. La explicación de la diferencia es esta: cuando se usa PQQ, como cofactor, y en la sangre del paciente está un azúcar interferente (maltosa, xilosa o galactosa), ocurrirá la reacción entre ellos (azúcar + cofactor), tal como ocurre la reacción entre glucosa y PQQ que, desde luego, también ocurrirá. Por el efecto sumatorio aumentarán los productos de la reacción, entre ellos los electrones los cuales son generadores de corriente eléctrica que es proporcional a la glucosa oxidada. El resultado será una glicemia falsamente elevada y su consecuencia puede ser una decisión médica equivocada, como por ejemplo, administración innecesaria o excesiva de insulina, con posibilidad de resultados fatales.

En efecto, el informe de la FDA, del cual hizo eco la Sociedad Española de Diabetes en el Editorial de su revista Avances en Diabetología (Vol. 25, N° 6, 2009), dio cuenta de 13 casos fatales ocurridos de 1997 a 2009, cuya mayoría (n=10) correspondía a pacientes en diálisis peritoneal que recibían Icodextrina, molécula presente en productos como Extraneal® y Adept® que al metabolizarse producen maltosa. Sin embargo, la administración oral del disacárido no implica riesgo porque se digiere en el intestino. El riesgo también lo acarrea la administración parenteral o intraperitoneal de agentes que contienen maltosa como es el caso de Orenia® (Abatacept), usado

para tratamiento de artritis reumatoidea y Octagam®, Winrho®, Hepagam B® e Inmunoglobulina de Vaccinia que son inmunoglobulinas usadas en el tratamiento de varias enfermedades. Mientras los casos más documentados son los de Icodextrina, los casos debidos a interferencia con xilosa o galactosa son excepcionales; la primera puede hallarse en la sangre de pacientes que la reciben oralmente cuando se les hace prueba de absorción intestinal y la segunda puede aumentar anormalmente en la sangre de pacientes con galactosemia.

Si bien es importante concienciar a pacientes diabéticos y a la comunidad médica sobre el riesgo de usar glucómetros que aplican la tecnología GDH-

PQQ, justo es señalar que el riesgo es solo para quienes reciben tratamiento con las moléculas que interfieren, en cuyo caso lo recomendable es usar glucómetros cuyo funcionamiento aplica tecnología basada en Glucosa Oxidasa, en GDH-NAD o en GDH- FAD. No existiendo interferencia, la tecnología GDH-PQQ es tan eficaz como las otras.

* Licenciado, Magíster y Doctor en Bioquímica. Profesor-Investigador; Universidad Libre, Facultad de Medicina, Barranquilla-Colombia. Director del Grupo de Investigación en Bioquímica Patológica (GRUBIOPAT)

7. Dislipidemia en los Pacientes con Diabetes: Alteraciones Metabólicas

Clara Pérez Gualdrón, B.Sc, M.Sc *

El paciente con diabetes Mellitus (DM) que posee baja sensibilidad a la insulina modifica la composición lipídica y el tamaño de las lipoproteínas condicionándolo a presentar un patrón lipídico aterogénico que se caracteriza por: aumento de triglicéridos (TG), colesterol HDL bajo y aumento de LDL pequeñas y densas.

1. Hipertrigliceridemia (aumento de la síntesis hepática de VLDL):

La insulina controla en gran medida la síntesis hepática y la delipidación de VLDL. En el tejido adiposo la insulina controla la actividad de la lipasa hormono-sensible que promueve la liberación de ácidos grasos del adipocito a la circulación. En el hígado, la insulina promueve la degradación de Apo B100, la baja disponibilidad de esta proteína regula la producción de VLDL. En el endotelio, la insulina aumenta la actividad de LPL-1, favoreciendo la correcta hidrólisis de VLDL. Los individuos con DM mal controlada, especialmente los que aún mantienen aumento de peso, predomina la resistencia periférica a la insulina, por tanto el tejido adiposo libera gran cantidad de ácidos grasos libres hacia el hígado y el hígado disminuye la degradación de Apo B100 que con la afluencia de ácidos grasos incrementa la síntesis de TG, estas condiciones son estímulos suficientes para promover el ensamble hepático de VLDL.

Como resultado, VLDL se libera a la circulación con más contenido de TG en su interior. En la

circulación VLDL tiene contacto con LPL-1 que posee actividad disminuida provocando una hidrólisis defectuosa de las VLDL. Finalmente estas partículas y sus remanentes son removidas con dificultad de la circulación (aclaramiento defectuoso), lo que aumenta su tiempo de permanencia en el plasma.

La manifestación clínica de este defecto es la hipertrigliceridemia e hiperlipemia postprandial.

2. Reducción del colesterol HDL, consecuencia del aumento en los niveles de TG:

Otro defecto lipídico común en los individuos con DM es el descenso en los niveles de colesterol HDL que obedece a la modificación en la composición de TG en las HDL. En la circulación las VLDL sufren un proceso de intercambio lipídico y proteico con otras lipoproteínas circulantes específicamente lipoproteínas ricas en colesterol como HDL, este proceso esta mediado por la Proteína Transferidora de Esteres de Colesterol (PTEC) que se encarga de transferir TG y esterios de colesterol entre HDL y VLDL. Dado que las VLDL de estos pacientes contienen gran cantidad de TG, estos son transferidos en mayor proporción a las HDL, se produce así, una HDL rica en TG y pobre en esterios de colesterol que son mejor sustrato para la lipasa hepática. La manifestación clínica es el descenso del colesterol de HDL.

3. Aumento de LDL de pequeña densidad:

En condiciones normales se pueden encontraren

circulación cuatro diferentes fenotipos de LDL: LDL I, LDL II, LDL III y LDL IV. Cada uno está disponible en cantidad y tamaño diferente siendo la LDL I más grande y boyante que la LDL IV que es pequeña y densa. Se sabe que a medida que incrementa el nivel de TG, se encuentra una disminución de los niveles de colesterol HDL que coincide con un predominio de LDL III y LDL IV las más aterogénicas y están presentes en mayor proporción en los pacientes con DM.

En conclusión, este conjunto de anomalías metabólicas constituye la dislipidemia diabética, está asociada a un defecto en la acción o en la producción de insulina y se caracteriza por un incremento en los niveles de TG a expensas de la sobreproducción de VLDL, disminución del colesterol HDL y aumento de LDL de pequeña densidad. Estas características determinan un fenotipo aterogénico que confiere riesgo cardiovascular al paciente con DM, por ello uno de los objetivos principales en el tratamiento de estos pacientes es mantener en metas cada uno de los componentes del perfil lipídico según la categoría de riesgo a la cual pertenece.

* Profesora Especial e Investigadora. División de Lípidos y Diabetes. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

8. Insulinoterapia Oportuna en Pacientes con Diabetes Tipo 2 (DM)

Prof. Iván Darío Sierra Ariza M.D, Ph.D*

Este tema lo cubriremos en 5 ítems, a saber:

1. Indicaciones
2. Insulinas convencionales
3. Insulinas análogos
4. Sistemas y vías de aplicación
5. Como hacer Insulinoterapia

Indicaciones

La insulina está indicada en pacientes con DM tipo 2 en las siguientes situaciones:

- Recién diagnóstico cuando la HbA1c es >9%
- Cuando con cambios terapéuticos en el estilo de vida, la HbA1c es > 7%
- Cuando con cambios terapéuticos en el estilo de vida más metformina, la HbA1c es > 7%
- Cuando con cambios terapéuticos en el estilo de vida más sulfonilureas, la HbA1c es > 7%
- Cuando con cambios terapéuticos en el estilo de vida más metformina y sulfonilureas, la HbA1c es > 7%
- Emergencia
- Embarazo

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 mil (1000) unidades, esta presentación es para utilizar con jeringas desechables y cartuchos de 3 mL con una concentración de 100 unidades por mL, es decir; 300 unidades 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 R tarda entre 1 y 2 horas (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 N 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.

Insulinas Análogas

Existen análogos de acción rápida y de acción prolongada, los análogos de acción rápida son: la insulina lispro, aspartato y glulisina. Se comercializan en frascos, cartuchos, plumas y plumas desechables. Los análogos de acción prolongada son: glargina y detemir.

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 se alcanza entre 1 y 2 h y terminan de actuar a las 4 h.

Los análogos de acción prolongada tienen algunas diferencias, la insulina glargina aplicada en el tejido celular subcutáneo comienza a actuar dos h después, no tiene picos máximos 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. Con glargina y detemir al no tener picos máximos 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.

Sistemas y vías de aplicación

Tenemos para aplicar insulina:

- Jeringas desechables: para utilizar las insulinas que vienen en frasco, la desventaja es que la punta de aguja se vuelve roma al perforar el tampón del frasco y hace que la inyección sea un poco más dolorosa.

-Plumas: es un mejor sistema, cada laboratorio tiene una pluma específica para cada uno de sus cartuchos de insulinas, a veces los pacientes tienen dificultad para cambiar los cartuchos.

-Plumas desechables: son las más prácticas y eliminan los posibles inconvenientes de cambiar los cartuchos, existen las FlexPen de Novo y SoloStar de Sanofi-Aventis.

-Bombas de Infusión continua de insulina.: es un buen sistema, el gran inconveniente es que son muy caras y no están al alcance de la gran mayoría de los pacientes.

La vía convencional de aplicación de la insulina para el tratamiento diario es el tejido celular subcutáneo, en emergencia utilizamos las insulinas de acción rápida por vía endovenosa y en algunos pacientes en diálisis peritoneal crónica ambulatoria se utiliza la vía peritoneal.

Como hacer Insulinoterapia

La primera pregunta que nos hacemos es ¿Con que dosis de insulina comenzamos?

Hay que comenzar con 0.25 unidades por kilo de peso por día, teniendo en cuenta NO dar más de 20 unidades, para evitar el riesgo de hipoglucemia.

La segunda pregunta es: ¿Cuándo y Cuanto se aumenta la dosis de insulina?

Hay que aumentar dos unidades por día cuando por lo menos en dos días consecutivos la glucemia basal es similar.

La tercera pregunta es ¿Que esquema utilizar?

Existen los siguientes esquemas:

- Insulina basal: N o glargina o levemir
- Insulina basal plus: N o glargina o levemir más una dosis antes de una comida de R o glulisina, lispro o aspartica
- Insulina basal más bolos: N o glargina o levemir más una dosis antes de cada comida de glulisina, lispro o aspartica
- Insulina premezclada: dos dosis diarias
- Bomba de infusión continua de insulina

La cuarta pregunta es ¿Cuántas dosis de insulina hay que dar y que cantidad?

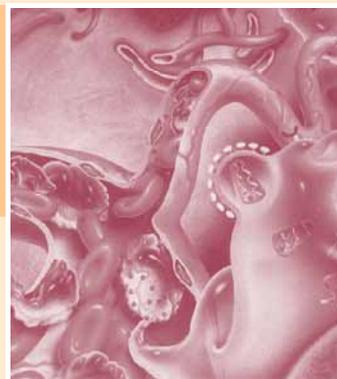
Hay que dar tantas dosis y cantidad como sean necesarias para lograr las metas, es importante aclarar aquí que cuando un paciente este utilizando más de 1 unidad por kilo de peso y por día, es importante analizar porque esta requiriendo tanta insulina, en general muchas veces con la insulinoterapia mal instaurada lo que se consigue es más efectos indeseables (ganancia de peso e hipoglucemias) sin lograr un mejor control.

Muy importante tener en cuenta que todo paciente que utiliza insulina debe estar en autocontrol glucémico.

* Presidente Electo Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)

Nuestra Actividad

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



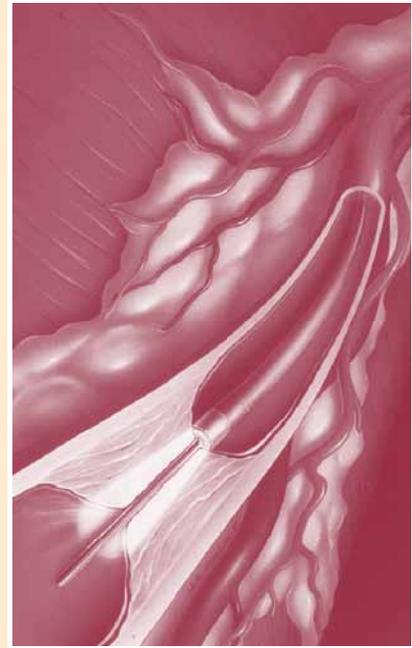
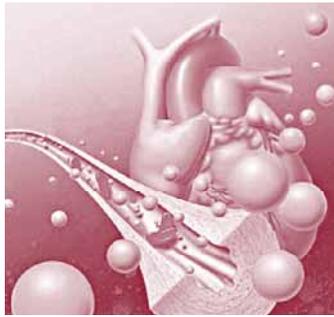
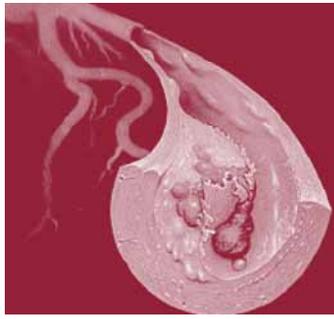
23/02/10	Resultados de estudios de detección temprana de diabetes mellitus en La Paz	Dr. Javier Córdova L
17/03/10	Fetuina A y síndrome metabólico	Dr. Ignacio López BV

2010

14 a 16 de marzo	ACC.10 American College of Cardiology. 59th Annual Scientific Session. Atlanta, EE.UU
19 a 21 de marzo	Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. XV Curso Internacional de Actualización en Diabetes Bogotá, Colombia. Informes: Dr. Iván Darío Sierra sysco79@gmail.com
20 a 25 de marzo	30th World Congress of Internal Medicine Melbourne 2010 Melbourne. Australia. http://www.wcim2010.com.au
25 a 28 de marzo	5ª Clínica Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular Paipa, Colombia
9 y 10 de abril	Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. Lima, Perú
15 a 18 de abril	2ª Clínica Nacional de Riesgo Cardiometabólico Paipa, Colombia
21 a 24 de abril	VIII Congreso Nacional de Cardiología Preventiva Caracas, Venezuela
28 de abril	X Congreso Paraguayo de Medicina Interna. Asunción, Paraguay.
a 1 de mayo	Informes: Dra. María Cristina Jiménez mcjazzano@gmail.com
5 a 7 de mayo	Jornadas Internacionales de Medicina Interna. La Paz, Bolivia. Informes : Dra. Wilma Salinas wilminis@yahoo.es
6 a 8 de mayo	EuroPrevent 2010. Prague - Czech Republic
19 a 23 de mayo	XIX Convención del Colegio Mexicano de Bariatría y V Encuentro Ibero Latino Americano sobre Obesidad y Riesgo Cardiometabólico. Tuxtla, Gutierrez. Chiapas, México. Informes: Dr. Manlio Blanco manlioflanco@aol.com
20 a 23 de mayo	30ª Clínica Nacional de Diabetes Bogotá, Colombia
25 a 28 de mayo	EURO-PCR Paris, Francia
2 a 4 de junio	Curso de Extensión Universitaria "Vasculopatías y Pie Diabético". Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. UBA. Buenos Aires, Argentina. Coordinador: Prof. Dr. Adolfo V. Zavala.

Eventos para recordar

5 de junio	Jornadas del Segundo Centenario de la Creación de la República Argentina. Vasculopatías, Factores de Riesgo y Pie Diabético. Fundación Escuela para la Formación y Actualización en Nutrición y Diabetes. Buenos Aires, Argentina. Presidente: Prof. Dr. Adolfo V. Zavala.
10 a 12 de junio	Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. IV Curso Internacional de Actualización en Diabetes. La Paz, Bolivia. Informes: Dr. Samuel Córdova Roca samcordovaroca@gmail.com
16 a 19 de junio	World Congress of Cardiology - Scientific Sessions 2010 Beijing, China
25 a 29 de junio	American Diabetes Association. 70th Scientific Sessions. Orlando, Florida
15 a 18 de julio	31ª Clínica Nacional de Diabetes. Bogotá, Colombia
5 a 7 de agosto	Congreso Latinoamericano de Obesidad 2010 (FLASO) Santiago de Chile
5 a 8 de agosto	XLIII Congreso Venezolano de Cardiología. Caracas, Venezuela
28 de agosto a 1 sept.	ESC Congress 2010. Congreso Europeo de Cardiología. Stockholm, Sweden
23 a 26 de septiembre	24 0 Congreso Sudamericano de Cardiología y 26 0 Congreso Uruguayo de Cardiología Montevideo, Uruguay
21 a 23 de octubre	XVII Congreso Argentino de Diabetes. Mar del Plata, Argentina
7 a 11 de noviembre	XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Santiago de Chile
13 a 18 de noviembre	American Heart Association. Chicago, EE.UU
24 a 27 de noviembre	Congreso Iberoamericano de Medicina Interna Organizado por el Colegio de Medicina Interna de México. Centro de Convenciones. Cancún, México
2 a 4 de diciembre	VII SIMPOSIO ECOSIAC. Santiago, Chile



Autoridades de la **SILAT**

Presidente

Dr. José E. Fernández-Britto Cuba

Primer Vicepresidente

Dr. Pedro Marques da Silva Portugal

Segundo Vicepresidente

Dr. Jorge E. Torres Uruguay

Secretario

Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia

Vicesecretario

Dr. Armando Serra Cohelo Portugal

Tesorero

Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia

Vicetesorero

Dr. Jesús Millan España

Vocales

Dr. Andrei Sposito (Brasil)

Dr. Hermes Xavier (Brasil)

Dr. Juan Pedro-Botet (España)

Dr. Manlio Favio Blanco (México)

Dr. Gustavo Gil (México)

Dr. Jorge Solano (Paraguay)

Dr. José Manuel Silva (Portugal)

Dr. Mario Espiga de Macedo (Portugal)

Dra. Roxana Gambogi (Uruguay)

Consejo de Ex presidentes:

Dr. Iván Darío Sierra (Colombia)

Dr. Emilio Ros (España)

Dr. Manuel Carrageta (Portugal)

Autoridades de la **SOLAT 2009-2011**

Presidente - Dr. Jorge Solano López Paraguay

Vicepresidente - Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia

Secretaria - Dra. Gabriela Vargas Serna Perú

Tesorero - Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia

Coordinador Región Sur - Dra. Rosana Gambogi Uruguay

Coordinador Región Centro - Dr. Antonio Mendes Neto Brasil

Coordinador Región Norte - Dr. David Montalbo México

Fiscal - Dr. Hermes Xavier Brasil

Director Ejecutivo - Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia

Comité Ex Presidentes - Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia

- Dr. José Emilio Fernández-Britto Cuba

- Dr. Jorge E. Torres Uruguay

- Dr. José Benigno Peñaloza Perú

- Dra. Silvia Lissman Uruguay

- Dr. Manlio Blanco México

- Dr. Hermes Xavier Brasil

Gentileza de:



TECNOFARMA

Para sus productos:

Nimus[®]
Retard[®] BEZAFIBRATO

Aleja efectivamente el riesgo de
Enfermedad Cardiovascular

COLMIBE[®]
atorvastatina + ezetimibe

La asociación superior para reducir el colesterol

Repentil[®]
SIBUTRAMINA 10 y 15 mg

...para **BAJAR** de peso con un
máximo nivel de **SEGURIDAD.**