

# ATEROMA

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

Septiembre 2009 samcordovaroca@yahoo.com.ar Volumen 6 N°3  
samcordovaroca@gmail.com

## EDITORIAL

### Editorial

#### El Dulce Origen de la Hiperuricemia (HUA) y Gota, sus Implicaciones Metabólicas Actuales.

El concepto de aquel paciente obeso, pícnico, con hipertensión arterial sistémica (HAS), de hábitos dietéticos desmesurados, que prefiere las carnes rojas acompañadas de cerveza(s), con historial de hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de insuficiencia renal en curso, que representa la figura clásica del paciente gotoso, fue cambiando a lo largo de las últimas cuatro décadas. Esta imagen, si bien no lejana de la realidad, se transformó en una versión actualizada, representada por un paciente gotoso mucho más joven, ajustado a hábitos de la vida moderna, flojo para los ejercicios físicos y que prefiere las comidas chatarra, ricas en carbohidratos. El gotoso moderno además podría ser una mujer.

#### ¿Cuál es por lo tanto el trasfondo de los carbohidratos en la relación con HUA y gota?

La respuesta es dada por la historia de la salud de algunos países desarrollados. La aprobación del decreto en los EEUU, a fines de los sesenta, que autorizaba endulzar la mayoría de los alimentos con almibar de maíz, fue un rotundo desacierto para la salud de la población norteamericana. La incidencia de obesidad se disparó, al igual que los casos de HUA y gota, así como los componentes del síndrome metabólico (SM). El almibar de maíz, rico en sacarosa, que a su vez se compone principalmente de fructosa, endulza mejor y a bajo costo. Sin embargo no todo lo dulce y barato suele ser bueno.

La fructosa es el único azúcar que eleva el ácido úrico al aumentar la degradación de nucleótidos de purina y de promover la síntesis de purinas durante su fosforilación hepática. También se relaciona con la hipertrigliceridemia postprandial que causará indirectamente resistencia a la insulina (RI). No es casual que un tercio de aquellos consumidores de más de 200 g de sacarosa diaria, equivalente a tres botellas pequeñas o cuatro latas de gaseosa, desarrollarán HUA. Otros tendrán gota y cálculos renales, también engordarán, padecerán de HAS y desarrollarán RI. Los varones consumidores de 5 a 6 gaseosas a la semana, tienen un riesgo de sufrir de gota en un 29%, en un tiempo estimado de 12 años. Aquellos bebedores de 2 o más gaseosas, al día, tendrán un riesgo de 85%, según la cohorte de profesionales en salud. Este último riesgo equivale al consumo diario de bebidas espirituosas que contengan 30 g a 50 g de alcohol, y a un poco menos que beber cerveza diariamente. Las mujeres que consumen una o más gaseosas al día durante muchos años, tendrán un riesgo de 83% de padecer DM2.

La relación entre la HUA, gota, obesidad, DM 2 y el SM, al parecer no radica en que la HUA y la gota sean un mero epifenómeno. La insulina reduce la excreción urinaria de ácido úrico y se supone que a más insulina, mayor será la HUA. Ello supondría que la HUA sería el resultado de la RI. Sin embargo, estudios recientes, como el publicado por la Universidad Nacional Autónoma de México (marzo 2009) concluyen que un ataque de gota frecuentemente precede al diagnóstico del SM y de sus componentes. En el NHANES III, los pacientes no-obesos con HUA de base, tenían 10 veces más el riesgo de sufrir el SM.

Estudios de niños y adolescentes obesos revelan una fuerte asociación entre obesidad e HUA. Cabe destacar que esta es una población ajena de posibles entidades o agentes como la insuficiencia renal, uso de diuréticos, alcohol, DM2 y enfermedades cardiovasculares que, a su vez, son causantes de HUA. En niños y adolescentes, por lo tanto, se sugiere que la HUA per se cause daño endotelial y que posteriormente predisponga a desarrollar el SM y posible riesgo cardiovascular futuro.

Estudios prospectivos, como el MRFIT aclaran aún más el papel activo que juega la HUA, al demostrar que hombres desarrollarán HAS a los 6 años si tienen niveles anormalmente altos de ácido úrico. Más aún el Normative Aging Study correlaciona en forma lineal el riesgo de HAS mientras más altos sean los niveles de ácido úrico.

Evidentemente, el concepto de HUA y gota fue cambiando. No sólo por su origen, que ahora proviene principalmente de azúcares, sino que poco a poco se descubre su papel protagónico en la patogenia del SM. Es de esperar que en un futuro no muy lejano la HUA y tal vez la gota, sean incorporadas en los criterios del SM y como parte de criterios de riesgo vascular.

#### 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

**Prof. Rubén Peredo-Wende, MD**

Instructor Clínico

División de Reumatología.

Departamento de Medicina Interna.

Universidad de Michigan, EEUU.



# Revisión Bibliográfica

## Meta-análisis de Estudios Randomizados de Drogas Antihipertensivas en la Prevención de Enfermedad Cardiovascular

M. R. Law; J. K. Morris; N. J. Wald Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338:b1665

El objetivo era determinar la eficacia cuantitativa de diferentes clases de drogas para bajar la presión arterial (PA) en prevenir enfermedad cardiaca coronaria (ECC) y stroke, y quienes deben recibir tratamiento.

Los autores reportaron los resultados de un riguroso meta-análisis de estudios randomizados de drogas antihipertensivas en los que se registraron eventos ECC y strokes. El análisis incluyó 108 trabajos que estudiaron diferencias en PA entre la droga en estudio y placebo ("estudios de diferencia de PA"), 46 estudios comparando diferentes drogas antihipertensivas ("estudios de comparación de drogas") y siete estudios incluyendo tres grupos randomizados que cayeron en ambas categorías. Compararon los resultados con un gran meta-análisis de estudios de cohorte publicado, y analizaron la efectividad de las drogas antihipertensivas sobre el descenso de la PA de acuerdo a la dosis y la reducción en eventos vasculares por baja en la PA. Los participantes fueron 464,000 personas y analizaron los resultados basados en si los sujetos tenían o no historia de enfermedad vascular, enfermedad coronaria o stroke.

En los estudios de diferencia de PA los  $\beta$  bloqueadores tuvieron un efecto especial sobre y por encima a los debidos por reducción de la PA en prevenir eventos ECC recurrentes en gente con una historia de ECC:

reducción del riesgo 29% (95% IC 22% a 34%) comparado con 15% (11% a 19%) en estudios de otras medicaciones. Este beneficio estuvo limitado a pocos años después de IM, con una reducción de riesgo 31% para los beta-bloqueadores en IM reciente versus 13% con IM no reciente ( $p = 0.04$ ). En los otros estudios de diferencia de PA, hubo un 22% de reducción en eventos ECC (17% a 27%) y un 41% (33% a 48%) de reducción en stroke para una reducción de la PA sistólica de 10 mm Hg o 5 mm Hg de la PA diastólica, similar a las reducciones de 25% (ECC) y 36% (stroke) esperada para la misma diferencia en PA en previo gran meta-análisis de estudios de cohorte, indicando que el beneficio es explicado por la reducción de la PA per se. Las cinco clases de drogas antihipertensivas (tiazidas,  $\beta$  bloqueadores, IECA, ARA II, y BCC) fueron igualmente efectivas en prevenir eventos ECC y strokes, con la excepción de los BCC que tenían un mayor efecto preventivo en stroke (riesgo relativo 0.92, 95% IC 0.85 a 0.98). Las reducciones de porcentaje en eventos ECC y stroke fueron similares en personas con y sin enfermedad cardiovascular (CV) e independiente de la PA antes del tratamiento. Combinando resultados con aquellos de otros dos estudios (el meta-análisis de estudios de cohorte de PA y de ensayos determinando los efectos de bajar la PA de drogas de acuerdo a la dosis) mostraba que

en personas entre 60-69 años con PAD antes del tratamiento de 90 mm Hg, combinación de tres drogas a mitad de la dosis estándar reducían el riesgo de ECC en un estimado de 46% y de stroke en 62%; una droga a dosis estándar tenía cerca de la mitad de este efecto. El presente meta-análisis también mostró que los BCC estuvieron asociados con una ligera menor reducción en la incidencia de falla cardiaca que otras medicaciones antihipertensivas (19% vs. 24%).

Los autores concluyen que con la excepción del efecto extraprotector de  $\beta$  bloqueadores dados inmediatamente después de un IM y el efecto adicional de BCC en prevenir stroke, todas las clases de drogas para bajar la PA tienen un efecto similar en reducir eventos ECC y stroke para una reducción dada en PA, sugiriendo una falta de efecto pleiotrópico importante. La reducción proporcional en eventos de enfermedad CV era la misma o similar, independiente de la PA pretratamiento y la presencia o ausencia de enfermedad CV. Los autores opinan que las líneas guía sobre el uso de drogas para bajar la PA deben ser simplificadas ofreciendo la medicación a personas con todos los niveles de PA. Resaltan la importancia de bajar la PA en todos a partir de cierta edad, antes que medir a todos y tratar a algunos.

## No hay Beneficio en Bajar la PA por Debajo de 140/90 mm Hg...

Arguedas JA, Pérez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD004349. [www.medwire-news.md](http://www.medwire-news.md). (Heartwire)

Los investigadores afirman que bajando la presión arterial (PA) más allá de los blancos estándar de 140/90 mm Hg no es beneficioso para el paciente hipertenso en términos de reducir mortalidad o morbilidad, después de una revisión de siete estudios involucrando más de 22,000 participantes. Ellos compararon valores de PA diastólica estándar o menores al blanco estándar, pero no pudieron identificar ningún estudio comparando diferentes blancos de PA sistólica.

Bajando la PA mas allá de 140/90 mm Hg no prolongo la sobrevida y no redujo el riesgo para un rango de resultados cardiovasculares, reportaron en the *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

En su revisión, incluyeron: the **Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)** trial; the **Hypertension Optimal Treatment (HOT)** study; the **BP Control in Diabetes**

(ABCD) trials H y N; the **African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)**, y the **Renoprotection in Patients With Nondiabetic Chronic Renal Disease (REIN-2)** study.

Encontraron que, a pesar de la mayor reducción alcanzada de 4/3-mm-Hg en PA sistólica/diastólica ( $p < 0.001$ ), intentando alcanzar "blancos menores" en vez de "blancos estándar" (140-160/90-100 mm Hg) no cambio:

Mortalidad total (riesgo relativo 0.92).  
Infarto de miocardio (RR 0.90).  
Stroke (RR 0.99).  
Falla cardiaca congestiva (RR 0.88).  
Eventos cardiovasculares mayores (RR 0.94).  
Enfermedad renal estadio terminal (RR 1.01).

Esto no afecto significativamente el riesgo relativo para

mortalidad total, infarto de miocardio, stroke, insuficiencia cardiaca congestiva, evento cardiovascular mayor, o enfermedad renal estadio terminal.

Arguedas y sus colegas destacan que un blanco de PA menor de 130/80 mm Hg es actualmente recomendado para pacientes de riesgo y realizaron un análisis de sensibilidad en pacientes con enfermedad renal y diabéticos, el cual no mostro beneficios relevantes para los tratados en los blancos o menor de 135/85 mm Hg. "Sin embargo, en estas dos poblaciones, la evidencia para una falta de beneficio es menos robusta," anotaron.

Los investigadores concluyen: "Mas estudios son necesarios, pero al presente no hay evidencia que soporte apuntar a una PA blanco menor de 140/90 mm Hg en ningún paciente hipertenso."

## Active Commuting and Cardiovascular Disease Risk: The CARDIA Study

Gordon-Larsen P, Boone-Heinonen J, Sidney S, Sternfeld B, Jacobs DR Jr., Lewis CE. Active Commuting and Cardiovascular Disease Risk. *The CARDIA Study Arch Intern Med* 2009; 169:1216-1223.

Department of Nutrition, School of Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill (Drs Gordon-Larsen and Boone-Heinonen); Epidemiology and Prevention Section, Division of Research, Kaiser Permanente, Oakland, California (Drs Sidney and Sternfeld); Division of Epidemiology and Community Health, University of Minnesota, Minneapolis (Dr Jacobs); Department of Nutrition, University of Oslo, Oslo, Norway (Dr Jacobs); and Division of Preventive Medicine, University of Alabama at Birmingham (Dr Lewis).

Ir al trabajo caminando o en bicicleta reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)?

Se analizaron datos de la población del the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Sujetos basal entre 18-30 años (1985-1986), fueron seguidos con más de seis exámenes en 20 años. Los participantes trabajaban fuera del hogar durante este tiempo (2005-2006). Fueron evaluados métodos autoreportados de transporte, tales como caminar o bicicleta; tiempo de traslado, distancia y modo, junto con información sobre el peso corporal, salud (a través de prueba de esfuerzo limitada por síntomas) y actividad física objetiva moderada a vigorosa (acelerometría). El riesgo CV fue evaluado a través de medidas de la presión arterial (PA),

glucosa en ayunas y determinación de lípidos.

Se incluyeron un total de 2,364 participantes, de los cuales 16.7% reportaron traslado activo al trabajo (18.0% hombres y 15.6% mujeres). El traslado activo estaba asociado con mayor nivel de educación, lugar de estudio y sobretodo actividad física. Una distancia media de traslado de 5 millas se observó en los transportadores activos, y más participantes se trasladaban activamente caminando que en bicicleta. Caminar en el tiempo libre estaba positivamente asociado con el transporte activo. Después de controlar para edad, raza, ingresos, educación, tabaquismo, e índice de actividad física, los hombres que reportaron cambios activos tuvieron un riesgo menor para ECV comparado con aquellos que no se desplazaban

activamente al trabajo (odds ratio, 0.50; 95% CI, 0.33-0.76). Tanto hombres y mujeres que se trasladaban activamente tenían mejores niveles de salud. Entre los hombres se observó una relación inversa asociada con el transporte activo y la PA, IMC, obesidad, niveles de triglicéridos y de insulina.

Los investigadores concluyen que el traslado activo tales como caminando o bicicleta para ir al trabajo estaba asociado con mejoría en la salud e inversamente asociado con el IMC, obesidad, PA, triglicéridos y niveles de glucosa.

Estos resultados sugieren que la actividad física fuera de la realizada en el tiempo libre mejora el estado general de salud y reduce el riesgo CV.

## FDA Aprueba la Pitavastatina (LIVALO®), una Nueva Estatina

Food and Drug Administration. FDA approves new cholesterol-lowering drug. August 3, 2009. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm175046.htm>

Kowa Pharmaceuticals America Inc. FDA approves Livalo for primary hypercholesterolemia and combined dyslipidemia. August 3, 2009. Available at <http://www.kowapharma.com/PressReleases/news080209.htm>

La US Food and Drug Administration ha aprobado la pitavastatina (LIVALO®, Kowa Pharmaceuticals America Inc), una nueva droga hipocolestolemizante para el tratamiento primario de la hipercolesterolemia y de la dislipidemia combinada.

La pitavastatina es la más reciente adición a esta clase de drogas, junto a atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, y fluvastatina en el ya saturado mercado de las estatinas. La droga espera ser lanzada en los US a principios del 2010 y estará disponible en tres dosis bajas: 1 mg, 2 mg y 4 mg. Está disponible en Japón desde 2003, y también en Corea del Sur, Tailandia, y China.

LIVALO® es una estatina sintética y altamente potente, difiere de las otras estatinas actualmente disponibles en U.S. en que tiene un único grupo ciclopropilo en la estructura basal. Este grupo ciclopropilo contribuye a una mas efectiva inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa e inhibir la producción de colesterol, y

potencialmente permite una mayor depuración de colesterol LDL-C y reducción del colesterol de plasma. Importantemente, la pitavastatina es solo minimamente metabolizada por el hígado a través de la vía de citocromo P450, por donde otros medicamentos son metabolizados.

De acuerdo a la FDA, la droga fue aprobada sobre las bases de resultados de cinco estudios clínicos mostrando que la pitavastatina era segura y efectiva como otras estatinas del mercado. Las reacciones adversas mas frecuentemente reportadas fueron dolor muscular, dolor de espalda, dolor articular y constipación.

De acuerdo a la compañía los estudios mostraron que la droga es particularmente efectiva en poblaciones especiales, incluyendo ancianos, pacientes con diabetes y aquellos de riesgo cardiovascular mayor.

## Dislipidemia Metabólica y Riesgo de Futura Enfermedad Cardíaca Coronaria en Hombres y Mujeres Aparentemente Sanos: The EPIC-Norfolk prospective population study

Rana JS, Visser ME, Arsenault BJ, Després JP, Stroes ES, Kastelein JJ, Wareham NJ, Boekholdt SM, Khaw KT. **Metabolic dyslipidemia and risk of future coronary heart disease in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study.** *Int J Cardiol.* 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]

Division of Cardiology, Cedars-Sinai Medical Center, University of California Los Angeles, California, USA; Department of Vascular, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands.

La asociación de síndrome metabólico (SM) y riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) está ahora bien establecida. La asociación entre "dislipidemia metabólica" definida por triglicéridos (TG) altos y bajos niveles de colesterol HDL y el riesgo de ECC no es conocido. Los autores investigaron la asociación entre dislipidemia metabólica y el riesgo de ECC en hombres y mujeres aparentemente sanos.

La dislipidemia metabólica fue definida por la combinación de niveles de TG incrementados ( $\geq 150$  mg/dL) y bajos niveles de C-HDL ( $\leq 50$  mg/dL para mujeres y  $\leq 40$  mg/dL para hombres). En el EPIC-Norfolk prospective population study, 21,340 participantes sin diabetes (9,326 hombres y 12,014

mujeres) fueron seguidos por una media de 11.4 años durante los cuales ocurrieron 2075 eventos de ECC. Se usaron tres modelos multivariantes ajustando para otros factores de riesgo (FR) metabólicos incluyendo LDL-C.

Los autores encontraron que comparando con hombres con HDL y TG normales, los hombres con dislipidemia metabólica tenían un riesgo incrementado para ECC (HR 1.61, 95% CI 1.40-1.86). El riesgo incrementado permaneció significativo después de ajustar para LDL-C y otros FR metabólicos. Entre mujeres, la dislipidemia metabólica estaba asociada con riesgo incrementado de ECC (HR 1.78, 95% CI 1.47-2.15). Esta asociación se perdía cuando el

modelo estaba ajustado adicionalmente para otros FR de SM. En hombres y mujeres las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo a los niveles de HDL y TG revelaba que los participantes con dislipidemia metabólica tenían supervivencia más pobre comparada con la población sin dislipidemia metabólica ( $p < 0.001$ ).

Los investigadores concluyen que la dislipidemia metabólica esta asociada con un riesgo incrementado de ECC. Esta relación fue independiente del C-LDL y otros FR de SM en hombres, pero no en mujeres. Consideran que puede ser necesario un mejor manejo de este fenotipo vía modificación de estilo de vida o farmacoterapia.

# Resúmenes

## Resúmenes de Conferencias Presentadas en el IV Curso Internacional de Obesidad, Aterosclerosis y Malnutrición Fetal (Lima, Perú, 26 al 28 de junio de 2009)



### 1. Factores Contextuales en el Origen y Desarrollo de la Aterosclerosis (ATE)

Prof. Dr. José E. Fernández-Britto Rodríguez\*, Prof. Dra. Alma Armisén Penichet\*\*

La enfermedad ATE es un conjunto de fenómenos muy complejos integrado por multitud de factores y todavía sigue siendo la primera causa de mortalidad, de morbilidad hospitalaria, de incapacidad e invalidez y de pérdida de la calidad de vida en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar. Investigaciones sobre sus factores de riesgo y sus consecuencias orgánicas, en las ramas de la biología, de la bioquímica, de la mecánica, de la física llenan la literatura mundial diaria desde hace varios años. Pero ¿Qué aspectos relevantes pueden investigarse en una comunidad, utilizando técnicas de agregados = multinivel = ecológicas que contribuyan a desentrañar los fenómenos que inducen y desarrollan ATE?

La epidemiología se dedica a la distribución, frecuencia, determinantes, relaciones, predicciones y control de los factores relacionados con la salud y la enfermedad humana y se encuentra en un periodo de transición muy importante en pleno proceso de cambio dinámico en relación a la frecuencia, magnitud y distribución de la mortalidad y morbilidad de las poblaciones. Esta transición epidemiológica se acompaña de una importante transición demográfica de la cual se destacan los cinco aspectos siguientes:

1. Desplazamiento en la prevalencia de las enfermedades transmisibles por las no transmisibles;

2. Desplazamiento de la morbilidad y mortalidad de los grupos de edades de los jóvenes a los más envejecidos;
3. Se desplaza la mortalidad como fuerza predominante por la morbilidad, sus secuelas e invalideces;
4. Incremento en la prevalencia de las enfermedades emergentes y reemergentes y
5. Polarización epidemiológica, cuando en distintas zonas de un país o en distintos barrios de una misma ciudad se encuentran diferencias en la mortalidad y morbilidad de la población.

Henry E. Sigerist, escribió que "en cualquier sociedad dada, la incidencia de la enfermedad está determinada mayormente por factores económicos de falta de comida, ropa, combustible, malas condiciones de vivienda y otros síntomas de pobreza". Solo a partir del siglo XIX fue que el trabajo, las condiciones de la vivienda y su influencia sobre la salud y la vida comenzaron a ser temas importantes para la salud humana. Villerme LR, fue quien después de las guerras napoleónicas comenzó a analizar las diferencias en mortalidad en las distintas regiones de París. Primero descarto los factores medio ambientales, como la altitud, los vientos, el clima etc. Después encontró sus respuestas en los estudios de los ingresos económicos y las condiciones de vida de las familias. En la zona pobre en París, la tasa de mortalidad fue de 30,6 por cada 1000 personas y en la zona rica de París, esta tasa fue de 19,1. Rudolf Virchow, llegó

a conclusiones similares en sus investigaciones sociales en Alemania, sugiriendo la necesidad de una epidemiología sociológica. De sus ideas se pudiera interpretar el concepto de epidemiología en el curso de la vida que tan de moda está en los momentos actuales de la salud humana. En este mismo período, sin embargo, la gran agitación de la revolución industrial que comenzó en Inglaterra (y que fue ciertamente un hito en el crecimiento económico y el desarrollo humano) multiplicó las amenazas medio ambientales, en parte por el éxodo en masa del campo a las ciudades no hospitalarias y "no aptas para ser vividas". El impacto en la salud y seguridad de los trabajadores fue devastador, horas excesivas de trabajo, insuficiente e inapropiada comida, feroz explotación de mujeres y niños, casas insalubres ausencia de forma alguna de educación. Las consecuencias fueron atroces y pueden ser consideradas como "una masacre industrial" o "un genocidio pacífico". Fue sólo en las últimas décadas del siglo XIX - las investigaciones sociales, las inspecciones públicas, los movimientos humanitarios, las huelgas de trabajadores, los contratos de trabajo colectivos y las leyes reguladoras del trabajo de mujeres y niños, pusieron freno a esa tendencia. El camino quedó así abierto para importantes beneficios a favor de los trabajadores y un medio ambiente urbano más saludable. Se formaron poderosas asociaciones de gran envergadura que fueron en su inicio y crecieron a partir de asociaciones de ayuda mutua: sindicatos, gremios, partidos socialistas y varias organizaciones de trabajadores con un trasfondo religioso o de derechos. Olof Palme en Suecia, su originalidad yace en haber colocado explícitamente los factores sociales, que en gran medida son determinantes, en el centro de las decisiones de políticas de salud, apuntando hacia once objetivos, que reflejan la pobreza en sus diversas manifestaciones:

1. Injusticias;
2. Déficit de educación;
3. Inseguridad en la nutrición;
4. Marginalización social y la discriminación;
5. Protección insuficiente de la infancia temprana;
6. Discriminación contra la mujer;
7. Vivienda insalubre;
8. Deterioro urbano;
9. Falta de agua potable;
10. Violencia generalizada;
11. Brechas y disparidad en los sistemas de seguro social.

La OMS, resumen con algunas cifras estas nefastas diferencias sociales:

1. En Sierra Leona la expectativa de vida al nacer es de 34 años, mientras en Japón es de 81,9 años;
2. La probabilidad de morir entre los 15 y 60 años en Lesotho es de 90,2%, en Rusia es de 46,6% y en Suecia es de 8,3%. La desigualdad en salarios aumenta a ritmo constante en los países en los cuales vive el 80 % de la población mundial. El director general de la Jong-Wook Lee en el 2005, creó una Comisión sobre los Determinantes Sociales de la Salud (CSDH) formada por 20 expertos, deben completar su trabajo para el 2008, habiendo contribuido, si es posible, a crear las bases científicas y las precondiciones políticas -y esta es una tarea ardua- para obtener y diseminar experiencias al respecto y para encarar permanentemente las profundas desigualdades en la salud, que existen tanto entre países como entre clases sociales y grupos dentro de un mismo país.

La OMS en el Boletín 85, plantea como riesgos de morbilidad y muerte las siete condiciones de salud siguientes:

1. Prácticas sexuales de riesgo;
2. La hipertensión arterial (aterosclerosis)
3. El tabaquismo (aterosclerosis);
4. El alcoholismo (aterosclerosis);
5. La contaminación atmosférica;
6. La presencia de nuevos virus en el mundo;
7. La hipercolesterolemia (aterosclerosis) y
8. La Obesidad (aterosclerosis).

De estas siete condicionales cinco (71%) se relacionan o dependen de la ATE. En la actualidad se acepta y lo demuestran multitud de publicaciones que los factores contextuales de las condiciones de vida humana en la población donde viven, son muy importantes para el desarrollo y progreso de la ATE.

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana, Cuba  
\*Profesor de Patología, Dr.Sc., Académico Titular, Director CIRAH, Presidente de SOCUBAT y de SILAT.

\*\* Profesora de Medicina del Trabajo, MSc., Subdirectora CIRAH, Secretaria de SOCUBAT.

## 2. Dislipidemias: Objetivos Terapéuticos ¿Cómo Lograrlos?

Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza\*

Abordaremos este tema contestando tres preguntas:

1. ¿Colesterol entre más bajo mejor?
2. ¿Estamos alcanzando las metas?
3. ¿Alcanzar las metas es el objetivo?

### ¿Colesterol entre más bajo mejor?

El estudio de la intervención de los múltiples factores de riesgo (MRFIT) demostró que a medida que disminuíamos el colesterol total partiendo de 300 mg/dL, en 50 mg/dL el impacto sobre la tasa de mortalidad coronaria disminuía, pero esa disminución cada vez era menor, describiendo un modelo curvilíneo, sin lograr un umbral por debajo del cual no se lograra disminución. Los estudios hitos en dislipidemias tanto en prevención primaria (AFCAPS Texcaps, WOSKOPS, ASCOT) como secundaria (4S, CARE, LIPID, HPS) demostraron que tanto en los pacientes con placebo como de intervención el colesterol LDL entre más bajo mejor, es importante remarcar que todos estos estudios fueron hechos con estatinas.

### ¿Estamos alcanzando las metas?

En este aspecto se han realizado muchos estudios en distintas regiones y la conclusión de todos ha sido la misma, nos referiremos al primer estudio que se hizo para contestar esta pregunta. El estudio

The Lipid Treatment Assesment Program (L-TAP) se pregunto ¿Qué porcentaje de pacientes en dieta y/o medicamentos logran las metas de cLDL del Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos de América? Se tomaron 4,888 pacientes de los cuales el 30% tenía enfermedad coronaria (ECC) y la meta de cLDL era < 100 mg/dL, 47% no tenía ECC pero si 2 o más factores de riesgo (FR) y la meta era un cLDL <130 mg/dL y 23% sin ECC con menos de 2 FR y la meta era cLDL <160 mg/dL.

Los resultados revelaron que estaban en meta el 68% de los pacientes con < 2FR, 37% de los pacientes con 2 o más FR y solo el 18% de los pacientes con ECC. La gran conclusión de este estudio fue que la mayoría de los pacientes estaban fuera de meta y esto era más importante en aquellos de mayor riesgo.

### ¿Alcanzar las metas es el objetivo?

Esta pregunta tiene dos respuesta: Si y No

Si respondemos SI, el sustento es que el cLDL aumenta el proceso aterosclerótico y esto el riesgo de eventos cardiovasculares (CV). Existe evidencia suficiente que demuestra que disminuir el cLDL disminuye el proceso aterosclerótico y los eventos CV, de tal forma que bajar el cLDL en 38 mg/dL

disminuye en 12% el riesgo de mortalidad, en 18% el riesgo de morir de infarto de miocardio, 23% el riesgo de infarto agudo de miocardio y en 24% de riesgo de revascularización. Para lograr reducciones importantes del cLDL actualmente podemos utilizar estatinas a altas dosis o combinaciones de estatinas más ácido nicotínico de liberación extendida o ezetimiba, (las más eficaces), pero estas combinaciones NO tienen evidencia en los puntos finales cardiovasculares.

Si respondemos NO, el sustento es que la reducción de eventos en todos los estudios es mayor a la esperada y por eso surgió el concepto de los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Cuando elegimos un medicamento se requiere que cumpla los siguiente requisitos: eficacia probada, seguridad a largo plazo, mecanismo de acción conocido, pocos efectos colaterales, costo/beneficio, administración cómoda y lo más importante es el respaldo de estudios a largo plazo que hayan demostrado beneficios clínicos. En este orden de idea solo las estatinas reúnen este requisito

\* Profesor Titular y Maestro Universitario, Director de la División de Lípidos y Diabetes. Facultad de Medicina. Universidad de Colombia.

## 3. Impacto del Síndrome Metabólico (SM) en el Riesgo Cardiovascular

Prof. Dr. Samuel Córdova-Roca, FACP\*

El SM constituye una de las epidemias del Siglo 21, y existe evidencia de una interrelación entre obesidad, diabetes tipo 2 (DM) y SM.

La resistencia a la insulina (RI) y el SM son las condiciones metabólicas más frecuentes que afectan a sujetos adultos en los países de occidente. Están fuertemente asociados con el sedentarismo y el incremento de la grasa abdominal en sujetos predispuestos. La RI y el SM son los mayores responsables en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), en sujetos con tolerancia normal a la glucosa (TNG) y sujetos con DM.

Cerca de un quinto de los sujetos con RI son incapaces de compensar este estado con una incrementada secreción de insulina a largo plazo; estos individuos son proclives a desarrollar DM y ECV como resultado de la presencia de RI y SM. El conjunto de factores de riesgo (FR) cardiovascular incluyendo obesidad, hipertensión y dislipidemia han sido destacados desde 1970; el Prof. Reaven de Stanford en su presentación de 1988 hizo la observación importante que este conjunto de FR pueden estar ligados a RI e intentó mostrar que hay personas que pueden tener el síndrome de RI aun sin obesidad. Otros

investigadores como Despres han destacado que la RI ocurre más a menudo en combinación con incremento en la grasa visceral.

Existe evidencia que el riesgo de ECV es mayor cuando la RI aumenta. Otros investigadores han destacado que la RI ocurre en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y algunos autores están ahora haciendo una asociación de RI con el hígado graso no alcohólico.

Es importante enfatizar que aunque hay otras causas de RI y SM, la forma prevalente más importante de SM en la practica clínica está asociada con RI, la relación altos TG /bajo HDL-C, pequeño y denso LDL, estado dislipidémico, un perfil pro-inflamatorio y protrombótico y (a menudo) PA elevada. Esta constelación de anormalidades metabólicas se encuentra más frecuentemente entre pacientes con obesidad abdominal y un exceso de acumulación de tejido adiposo visceral.

Los varios criterios existentes de distintas organizaciones sobre el SM, no representan diferentes definiciones sino más bien herramientas que pueden ser

usadas en la práctica clínica para identificar pacientes que probablemente estén caracterizados por tener el grupo de anomalías del SM.

La obesidad y el SM constituyen un estado pro inflamatorio. En individuos con el SM, la sobreproducción de citocinas pro inflamatorias por la masa de tejido adiposo expandido resulta en aumento de IL-6, PCR, TNF $\alpha$ , resistina y bajos niveles de adiponectina.

Los niveles de PCR incrementan con el número de componentes del síndrome metabólico (IRAS) y predicen la incidencia de hipertensión.

El SM es un **predictor de DM 2** y es un factor de riesgo para **ECV**.

En general, el SM está asociado con un 3.5 veces de riesgo incrementado de diabetes. Los sujetos que tienen tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y SM tienen casi un 60% de chance de desarrollar diabetes. En el San Antonio Heart Study, la obesidad y la glucosa en ayunas fueron los más fuertes predictores del desarrollo de DM.

En the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 12, 089 individuos (edad media 54  $\pm$  5.7 años) seguidos durante 11 años, el 31.4% de hombres y 32.0% de mujeres tenían el SM. El riesgo relativo de ECC o stroke en los participantes era 50% más en hombres con SM y el doble en mujeres. Entre los componentes del SM, la PA elevada y el bajo c-HDL exhibieron la más fuerte asociación con el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC).

En el estudio Botnia la prevalencia de ECC era mayor en sujetos con el SM, e incrementaba cuando la tolerancia a la glucosa empeoraba, desde tolerancia a la glucosa normal a TGA y a DM.

El riesgo de subsecuente enfermedad CV incrementa progresivamente con el número de componentes. En el estudio Kuopio estaba incrementada la ECV y la mortalidad de toda causa. En el San Antonio Heart Study (SAHS) hay un riesgo muy aumentado de ECV en mujeres con la asociación de DM y SM.

El SM es altamente prevalente (75%) en pacientes con enfermedad de arteria coronaria.

**En conclusión:**

El SM es una entidad prevalente y refleja el impacto de la obesidad, la edad y la raza, el riesgo de ECV está incrementado 1.5 a 3 veces.

El riesgo CV aumenta sustancialmente con el número de componentes del SM y hay una relación directa con los niveles de PCR

La terapia inicial es la intervención en el estilo de vida (alimentación saludable y actividad física).

**Considerar seriamente:**

- Control enérgico de la PA
- Aspirina, estatinas, fibratos, niacina
- Metformina, tiazolidinedionas

\* Médico Cardiólogo. Profesor Emérito de Medicina de la UMSA. Jefe del Servicio de Medicina I-Cardiología del Hospital de Clínicas Universitario. La Paz, Bolivia. Presidente ASOBAT

## 4. Los 10 Mandamientos que Rigen la Aterosclerosis (ATE)

*Prof. Dr. José E. Fernández-Britto Rodríguez\*, Prof. Dra. Alma Armisén Penichet\*\**

**1. La ATE historia y concepto actual.** La ATE en una respuesta del tejido conectivo de la pared arterial a múltiples agresiones intrínsecas y extrínsecas que afectan a una persona. Esta respuesta es la única forma que los seres biológicos pueden defenderse y es mediante los procesos concatenados e interdependientes de inflamación-inmunidad-reparación. Todos estos procesos dependen de las células del tejido conectivo (sangre y pared arterial) y de su comportamiento biológico, normal y patológico

**2. La ATE comienza con la concepción del nuevo ser y se desarrolla desde la vida fetal.** Cuando el espermatozoide penetra al óvulo y somos una sola célula ya están presentes en los genes del nuevo ser los factores de riesgo y otras enfermedades padecidos por su madre, su padre y su ancestro familiar.

**3. La ATE tiene un cuadro estructural bien definido.** Desde la década del 1950-60 un grupo de expertos de la OMS clasificó la lesión aterosclerótica en tres tipos básicos, la estría adiposa, la placa fibrosa y la placa complicada (en Cuba, desde 1975, se le denomina como placa grave). En la década del 1990 al 2000, H. Stary describió otra clasificación en seis variedades correspondiéndole dos a cada una de la clasificación anterior. En la actualidad ambas son válidas y muy útiles.

**4. La ATE: fisiopatología, hemodinamia y hemorreología.** Los fenómenos asociados a la estructura de la pared arterial y sus tres capas, el contenido de la sangre, el gradiente de la velocidad de fluidez, la tasa de fricción, el coeficiente de viscosidad, el shear stress y el shear rate, el flujo pulsátil, el perfil de velocidad (Ley de Hagen-Poiseuille), la remodelación vascular, los sensores, transductores, y mediadores, la presión transmural, el radio arterial, el grosor de la pared vascular, el flujo laminar y el turbulento, el vaso espasmo, la geometría arterial del árbol vascular en general y de las arterias en particular, la forma de circulación y la composición de la sangre. Todos estos elementos y aun otros son los que determinan los fenómenos, fisiopatológicos, hemodinámicos y hemorreológicos de la ATE.

**5. La ATE es parte del proceso de envejecimiento.** Como resultado de varios importantes proyectos de investigación de la OMS (PBDAY), otras regiones (PDAY) e investigaciones nacionales y locales, se ha podido demostrar que se debe pensar en la aterosclerosis desde los primeros momentos de la vida. Si se acepta el criterio explicado en el ítem 2, se tiene condiciones intrínsecas genéticas para padecer de esta enfermedad desde la misma concepción. Se debe definir que si se considera el proceso del desarrollo de la ATE como un elemento más que acompaña al proceso fisiológico del envejecimiento, hay que diferenciar bien que la ATE que le debe corresponder a una persona, en calidad, cantidad y distribución a los 90 años se presenta a los 40 años entonces ese paciente es un enfermo de ATE porque está fuera de las dimensiones de la enfermedad que le corresponde a esa edad.

**6. La ATE es una enfermedad metabólica.** Se debe precisar el concepto de que la ATE es una enfermedad del metabolismo general (lípidos, prótidos, glúcidos e hidromineral) que los elementos que la causan y la desarrollan se transmiten por la sangre y que la víctima u órgano diana es la pared arterial. Por supuesto la sangre y la biología de la pared (sus tres capas) contribuyen con su respuesta biológica al origen y desarrollo de la lesión aterosclerótica.

**7. La ATE es una enfermedad sistémica.** En estudios de correlación estadística de grupos de arterias que incluyen: el polígono de Willis, las carótidas primitivas e internas, las coronarias, derecha, descendente anterior y circunfleja izquierda, la aorta dividida en torácica y abdominal, las dos renales izquierda y derecha, las ilíacas primitivas y externas derecha e izquierda y las femorales común y superficial izquierda y derecha, se encontró significación estadística entre todas las arterias en una serie consecutiva de 791 autopsias a cuyas arterias se les aplicó la metodología del Sistema Aterométrico para realizar los análisis cualitativo y cuantitativo, para identificar y medir la extensión de cada tipo de lesión. Los estudios realizados se basaron en los análisis estadísticos de

la correlación de Pearson y de Sperman y el análisis de correlación canónica utilizando los tres tipos de lesiones simultáneamente. En todos los análisis las correlaciones fueron significativas con la excepción de la carótida izquierda y la renal derecha.

**8. Los Factores Contextuales en el desarrollo de la ATE.** Está bien demostrado, por múltiples experiencias científicas publicadas, que los factores contextuales que acompañan a las personas en su medio de vida, participan de manera importante en el desarrollo de la lesión aterosclerótica. Entre ellos se deben destacar, el uso del agua, las condiciones de vivienda, los niveles adquisitivos, la educación y otros.

**9. En el siglo XX fue la enfermedad mas depredadora de la humanidad y también en la primera década del Siglo XXI.** Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud y otros organismos internacionales y regionales la ATE y el cáncer, fueron las dos enfermedades de mayor mortalidad y morbilidad en el siglo XX y mantienen un ritmo similar en lo que va del siglo XXI.

**10. La ATE se relaciona con casi todas las especialidades.** En 36 especialidades médicas de investigadores que cursan la Carrera Certificativa de Investigación en Aterosclerosis, con tres niveles de docencia, diplomado, maestría y doctorado, que desarrollan el CIRAH y SOCUBAT en Cuba (356 participantes), ha quedado demostrado que la ATE tiene una relación directa con estas especialidades, bien por sus factores de riesgo como por sus consecuencias orgánicas.

Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de La Habana, Cuba

\*Profesor de Patología, Dr.Sc., Académico Titular, Director CIRAH, Presidente de SOCUBAT y de SILAT.

\*\* Profesora de Medicina del Trabajo, MSc., Subdirectora CIRAH, Secretaria de SOCUBAT.

## 5. Regresión de la Placa Aterosclerótica ¿Es Real?

*Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza\**

Este tema lo trataremos analizando tres puntos:

1. Regresión: Evidencias con cambios terapéuticos en el Estilo de Vida
2. Regresión: Evidencia con Estatinas
3. Conclusiones

**Regresión: Evidencias con cambios terapéuticos en el Estilo de Vida**

El estudio ¿Can Lifestyle Changes Reverse Coronary Heart Disease? publicado en la revista Lancet en el año 1990, demostró que la placa aterosclerótica podía regresar cambiando el estilo de vida, se utilizó en el grupo de intervención una alimentación con un 75% de hidratos de carbono, 15 a 20% de proteínas fundamentalmente de origen vegetal, solo se permitía como proteína animal la contenida en una clara de huevo y un vaso de leche descremada o yogur

descremado y solo 10% de lípidos con una relación de ácidos grasos insaturados/saturados > 1 y un aporte de colesterol de 5 mg/día, la cafeína fue eliminada, el alcohol se limitó a 60 mililitros/día, la sal fue restringida en los pacientes hipertensos y se dio suplemento de vitamina B12

**Regresión: Evidencia con Estatinas**

Dos estudios importantes y recientes con la metodología de Ultrasonido Intravascular (IVUS) publicados en el JAMA, son el REVERSAL y ASTEROIDE.

El REVERSAL es un estudio clínico aleatorizado donde se comparó pravastatina vs atorvastatina en 502 pacientes entre 30 a 75 años con un seguimiento de 18 meses y el desenlace era el porcentaje de cambio en el volumen de ateroma utilizando IVUS. Los pacientes partieron de un cLDL promedio de 150 mg/dL,

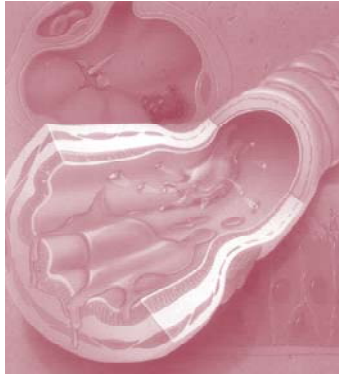
los que tomaron pravastatina terminaron con un cLDL de 110 mg/dL y los de atorvastatina con 79 mg/dL con una diferencia ampliamente significativa ( $p < 0.001$ ), el porcentaje de cambio del ateroma con pravastatina progresó 2,7% y con atorvastatina regresó -0,4%, la proteína C reactiva con pravastatina disminuyó 5,2% y con atorvastatina 36,4%, el porcentaje de pacientes que llegaron a la meta con pravastatina fue de 65% y con atorvastatina fue de 97%.

En el estudio ASTEROIDE, 507 pacientes tomaron rosuvastatina 40 mg/día durante 24 meses, los pacientes partieron de un cLDL de 130 mg/dL y terminaron con un cLDL de 60,8 mg/dL, una reducción del 53%, el cHDL paso de 43 mg/dL a 49 mg/dL un incremento de 15%, el porcentaje de cambio del ateroma fue del -6,8%.

## Conclusiones

1. Es posible hacer que las placas de ateroma no progresen si logramos un cLDL  $< 80$  mg/dL.
2. Es posible hacer que las placas de ateroma **regresen** si logramos un cLDL  $< 65$  mg/dL.
3. No podemos decir qué impacto tendrán estos logros sobre la reducción de la morbimortalidad cardiovascular

\* Profesor Titular y Maestro Universitario. Director de la División de Lípidos y Diabetes. Facultad de Medicina. Universidad de Colombia.



# Conferencias

## Resúmenes de Conferencias presentadas en Sesiones de ASOBAT

### 1. ESTUDIO RECORD: Reivindicación de la Rosiglitazona?

*Dra. Isabel E. Cárdenas, MD\**

Hasta la década de los 90, solo contábamos con sulfonilúreas, inhibidores de la alfa glucosidasa y metformina como hipoglucemiantes orales, luego aparecieron nuevos fármacos con diferentes tipos de acción y prometieron resultados en el control glicémico, como las tiazolidinedionas (rosiglitazona y pioglitazona).

Esta familia de medicamentos mostró efectividad en el control glicémico y mayor tiempo de mantención del control (estudio ADOPT), y beneficios en otros factores de riesgo cardiovascular (CV), desde la mejoría a la resistencia insulínica, hasta modificación de marcadores de inflamación (PCR) y de procoagulación, no así en el perfil lipídico, (especialmente rosiglitazona), aunque inicialmente la elevación del LDL-C se la determinó como de un tipo de LDL no aterogénico y por lo tanto no dañino para el riesgo CV.

La efectividad en el control glicémico de la rosiglitazona, en especial asociada con metformina o sulfonilúreas, determinó su uso cada vez mayor (a pesar de la elevación de colesterol y del riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca), hasta el metaanálisis del Dr. Niessen (NEJM mayo 2007) donde se refirió un mayor riesgo CV con el uso de rosiglitazona.

Dada que la mortalidad en diabetes (DM) es principalmente por patología CV, este hallazgo restringió el uso del fármaco, aunque la posición de la FDA fue la de no retirarlo del tratamiento hasta contar con más evidencia.

Entre 2007 y junio del presente año, se publicaron varios estudios (ACCORD, ADVANCE, VADT) dirigidos especialmente a mejor control metabólico y riesgo CV, tomando como grupo de estudio pacientes con alto riesgo CV. Ninguno de estos

estudios evidenció mayor riesgo con rosiglitazona.

El 6 de junio del presente año fueron publicados los resultados del estudio RECORD, diseñado para evaluar el riesgo CV de pacientes con DM tipo 2 que ya estaban recibiendo tratamiento con metformina o glibenclámda.

El diseño del estudio es llamativo, ya que el planteamiento era demostrar la "no inferioridad" de la rosiglitazona frente a los otros dos fármacos usados, considerando el límite superior del intervalo de confianza (IC) de 1,2, hecho que implicaba mayor posibilidad de resultados positivos para el estudio.

El seguimiento promedio fue de 5,5 años, con un porcentaje de pérdida de seguimiento de 7,2%/año, o sea 40% de pérdida de seguimiento, y además un 10% más de pacientes sin evaluación final personal, sino por teléfono o con conocimiento de "status vivo".

Durante este tiempo, hubo un total de 29 eventos de insuficiencia cardíaca fatal y no fatal en el grupo metformina/sulfonilúrea versus 61 en el grupo rosiglitazona. Eventos fatales de IC fueron de 2 y 10 eventos en los grupos metformina/sulfonilúrea y rosiglitazona, respectivamente.

El resultado primario fue evaluar hasta el tiempo de internación o muerte CV, donde el HR fue de 0,99 ( $p = 0,93$ ), considerado por los autores como criterio de no inferioridad alcanzado, ya que el IC excluye 1,2. La mayor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue definitivamente significativa para el uso de rosiglitazona, con un HR de 2,10 en relación a los controles. La prevalencia de enfermedad cardíaca isquémica en el RECORD era 15-20%. El riesgo de sufrir un primer IM fatal o no fatal no varió significativamente entre los dos grupos de estudio (HR, 1,14).

Debemos destacar que el control glicémico a largo plazo fue mejor para rosiglitazona que para los otros medicamentos, dato ya demostrado por el estudio ADOPT, que la ganancia de peso y el LDL-C fueron mayores para rosiglitazona, menor progresión de microalbuminuria y mayor riesgo de fracturas distales, principalmente en las mujeres, donde el riesgo se duplicó.

El estudio RECORD nos muestra que el beneficio para rosiglitazona parece ser obvio, con la desventaja de incremento en insuficiencia cardíaca y el mayor riesgo de osteoporosis. Seleccionando adecuadamente a los pacientes que deben recibir el medicamento la utilidad de rosiglitazona no estaría en discusión, pero los datos no pueden ser analizados como la "no inferioridad" y aumentando el intervalo de confianza para que encajen dentro de los beneficios esperados.

Es indiscutible la utilidad de las tiazolidinedionas en el control glicémico y el beneficio a largo plazo de las mismas, pero nuestros pacientes diabéticos se mueren principalmente de causas CV y este fármaco no ha demostrado ser inocuo. Debemos dejar de ver la DM como solo el manejo de glicemia, la glucocentricidad de la DM es un tema de discusión y vigencia actual y todos los medicamentos que usamos deberán ser considerados dentro del contexto de beneficio total, sin aumentar el riesgo en ninguno de los campos evaluados, en especial si se relacionan con la mayor causa de mortalidad de una enfermedad tan compleja como la DM.

\* Médico Internista y Endocrinóloga. Miembro Titular de las Sociedades Bolivianas de Medicina Interna y de Endocrinología. Miembro Titular de ASOBAT.

### 2. Insulinas y Riesgo de Cáncer

*Dr. Rodrigo Espinoza\**

En primer semestre del 2009 fueron publicados en la revista Diabetologia algunos artículos en los cuales se investigaron la relación entre el uso de insulina humana y de insulinas análogas con la el desarrollo de neoplasia maligna y mortalidad.

La hipótesis sostenida por los investigadores recae principalmente en la posible capacidad de la insulina análoga glargina en acelerar el proceso de mitosis celular, actuando como factor de crecimiento en las células tumorales, considerando que la insulina per se induce una disminución en la producción de IGFBP-1 que permitiría una concentración libre mayor de IGF-1, y relacionando la insulina en general con el tipo de receptor que utiliza, tirosinquinasa, con cofactores como el EGF, PDGF, CGF, entre otros, que potenciarían el efecto mitogénico, angiogénico, pro cancerígeno. Adquiriendo las células malignas señales de crecimiento in situ, insensibilidad a factores inhibitorios, replicación potencial ilimitada, evadiendo la apoptosis e invadiendo a otros tejidos.

Debemos considerar algunos aspectos ya conocidos pero tal vez olvidados, la diabetes tipo 2 asociada a obesidad y a resistencia a la insulina (RI) presenta riesgo

de 30% para cáncer de colon, 50 % para cáncer de páncreas, 20% para el cáncer de mama, con una mortalidad 2 veces mayor para los pacientes insulino-requirientes en relación a metformina.

En este sentido el trabajo de Hemkens y cols. sugiere que la dosis de insulina se asocia positivamente con el riesgo de neoplasia maligna, que se expresa con todos los tipos de insulina, pero más significativo con glargina ( $p < 0,0001$ ). Se consideran como fortalezas la cobertura de la base de datos, el uso exclusivo de un tipo de insulina, lo que por ejemplo, no se confirma en el estudio escocés.

Como debilidades están las diferencias en las características basales de los grupos, el tiempo de seguimiento, grupos no randomizados. Aunque se hicieron ajustes para los cofactores evaluables, no se consideraron factores altamente relevantes como: RI, IMC, tabaquismo, nivel social y el tiempo de duración de la diabetes.

Es así que la EASD (Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes) recomienda textualmente: "... que los pacientes no suspendan la administración con insulina

Lantus, pero que puedan considerar otras alternativas, sobre todo en caso de padecer cáncer o antecedentes de esta enfermedad, hasta que existan datos sólidos y concluyentes". De igual manera la FDA (Food and Drug Association) y ADA (American Diabetes Association) opinan que: "Para los pacientes que usan glargina y que piensan cambiar a otra forma de insulina, los datos de estos estudios no dejan claro si cualquier tipo de insulina aumenta el riesgo de cáncer más que otros tipos".

En el aspecto clínico y práctica diaria, en la diabetes tipo 2 es aconsejable analizar cada paciente y los factores de riesgo asociados para cáncer, antes de iniciar

terapia con insulina, sea esta de cualquier tipo, además del tipo de hipoglucemiante previamente utilizado, que es otro tema a discutir. Lo que no se puede negar es la efectividad de las insulinas análogas en remedar el comportamiento fisiológico pancreático y que hasta la fecha es el tratamiento de elección para los diabéticos tipo 1. Debemos esperar, como recomendado, estudios a largo plazo, con grupos randomizados y con control claro de la dosis de insulina utilizada.

\* Médico Endocrinólogo. Miembro Titular de la Sociedad Boliviana de Endocrinología. Miembro Titular de ASOBAT

### 3. Estudios de No Inferioridad: Una Herramienta Fundamental a la Hora de Tomar Decisiones?

*Dra. Karina Chavarria\**

Un problema cada vez más frecuente en el diseño de estudios clínicos es la necesidad de comparar intervenciones no contra placebo (por no ser éticamente aceptable), sino contra fármacos que ya han demostrado su utilidad en estudios previos contra placebo, o que en la práctica son considerados como estrategias estándar de tratamiento. Se desea que la nueva estrategia, aún sin ser superior, conserve una "equivalencia clínica". Esta estrategia tiene un valor conceptual, porque trasmite la idea de una similitud en la acción del fármaco. Desde el punto de vista estadístico, la demostración de una "equivalencia" implica que la nueva intervención no es superior ni inferior. De tal manera, que cuando se proyecta un estudio con una nueva intervención que se estima no superará a la previa, todo el diseño se aplica a demostrar que no es inferior. Este diseño de estudio es el denominado de "no inferioridad".

Lamentablemente, no todos los estudios de no inferioridad están bien llevados como lo demuestra el programa MEDAL. Este programa es un ejemplo de estudio de no inferioridad que no nos permite establecer conclusiones claras que nos guíen adecuadamente a la hora de tomar decisiones. El programa MEDAL fue diseñado para producir una estimación precisa del riesgo de acontecimientos trombóticos asociados a etoricoxib inhibidor de la COX-2, comparado con un AINE tradicional el diclofenaco.

Se diseñó un análisis conjunto preespecificado, en base a los resultados de tres ensayos clínicos (diseñados como estudios de no inferioridad) en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide (EDGE, EDGEII y MEDAL). Los pacientes del programa MEDAL fueron aleatorizados a etoricoxib (17,412 pacientes) a dosis de 60 mg o 90 mg al día o diclofenaco (17,289 pacientes) a dosis de 150 mg al día. La variable compuesta de acontecimientos trombóticos estaba constituida por los siguientes acontecimientos, mortales y no mortales: infarto de miocardio (IAM), angina inestable, trombo intracardiaco, ictus trombótico, trombosis vascular cerebral, crisis isquémica transitoria (TIA), trombosis de vena periférica, tromboembolismo pulmonar, trombosis arterial periférica y muerte súbita. La

duración media del tratamiento fue de 18 meses (DE=11,8). 320 pacientes del grupo etoricoxib y 323 del grupo diclofenaco presentaron acontecimientos trombóticos, lo que dio tasas de acontecimientos de 1,24 y 1,30 por 100 pacientes-año, y una HR=0,95 (IC95%, 0,81-1,11) para etoricoxib comparado con diclofenaco. Los autores del programa MEDAL concluyen que los eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes con artritis reumatoide y artrosis en tratamiento crónico con etoricoxib son similares a los de los pacientes tratados con diclofenaco. ¿Qué tan ciertas serán estas conclusiones? ¿Serán aplicables los resultados en nuestra práctica clínica?

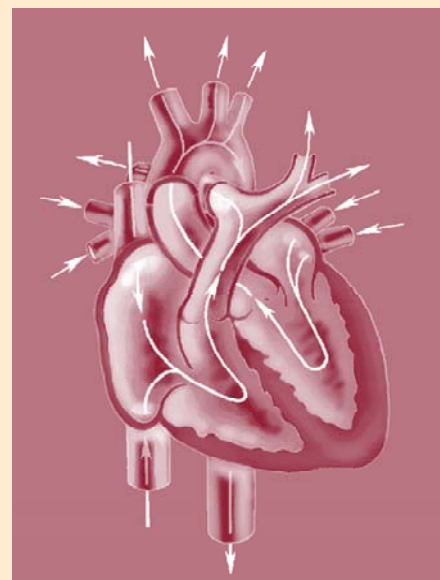
El Programa MEDAL eligió como control activo al diclofenaco por ser el AINE de mayor prescripción a nivel mundial. Sin embargo, la FDA recomendó que el mejor control activo era el naproxeno por haber demostrado en el estudio VIGOR y en otros metaanálisis menor riesgo de infarto de miocardio. En relación a la conducción y calidad del estudio, se verificó una fuga de pacientes de más del 50% por lo que la similitud entre los tratamientos y la posibilidad de que los resultados sean significativos se infiere que se debe especialmente a este problema. Qué criterio se adoptó para aceptar que la nueva intervención no es inferior a la previa? Esta pregunta se respondió con el cálculo del valor delta el cual fue de 1,30, valor que los intervalos de confianza no llegaron a alcanzar por lo que se aceptó la no inferioridad. En el programa MEDAL participaron pacientes con varios factores de riesgo cardiovascular (hipertensos, diabéticos, IMC con una media de 29,5 y otros) por lo que se puede especular que si estamos tratando con una población con varios factores de riesgo cardiovascular, las posibles diferencias o ventajas entre un AINE inhibidor de la COX-2 vs un AINE tradicional se disiparían y significarían poco en términos de puntos finales.

De acuerdo al American Heart Association los AINES inhibidores de la COX-2 tienen importante efecto adverso cardiovascular y esto es probable que sea mayor en pacientes con historia de enfermedad cardiaca previa o factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, los AINES tradicionales no son

completamente seguros para pacientes con factores de riesgo cardiovasculares y deben ser utilizados luego de una exhaustiva evaluación de los riesgos/beneficios.

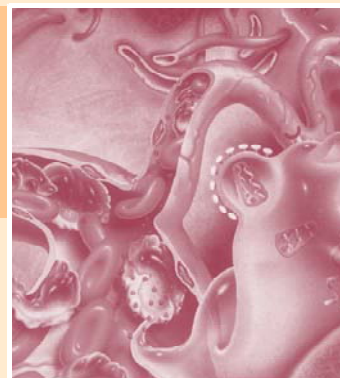
Para concluir se puede decir que los estudios de no inferioridad son una buena herramienta a la hora de tomar decisiones pero no son la última palabra ya que deben ir siempre acompañados de una buena lectura crítica, la experiencia clínica y el uso perspicaz de ojos, oídos, manos y corazón.

\* Médico Epidemióloga. Miembro Titular de ASOBAT.



# Actividad 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:**



15/07/09	Estudio RECORD: reivindicación de la rosiglitazona?	<i>Dra. Isabel Cárdenas</i>
19/08/09	Insulinas y riesgo de cáncer	<i>Dr. Rodrigo Espinoza</i>
16/09/09	Estudios de no inferioridad: una herramienta fundamental a la hora de tomar decisiones?	<i>Dra. Karina Chavarria</i>

# Eventos para recordar

## 2009

29 de agosto a 2 de septiembre	<b>European Society of Cardiology (ESC - 2009)</b> Barcelona, España
12 a 16 de septiembre	<b>64º Congresso Brasileiro de Cardiologia</b> Centro de Convenções da Bahia - Salvador, Brasil
21 a 22 de septiembre	<b>Jornadas de Medicina Interna 2009 "90 Aniversario"</b> Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Asociación Médica Argentina. Av. Santa Fe 1171 - Buenos Aires, Argentina
2 a 4 de octubre	<b>Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD.</b> Hotel Excelsior. Asunción, Paraguay
7 a 10 de octubre	<b>MEDINT 2009. V Congreso Internacional de Medicina Interna.</b> Hotel Los Tajibos, Santa Cruz, Bolivia. Informes: sobolmisch@sobolmi.org
28 a 31 de octubre	<b>VI Congreso Latinoamericano de Medicina Interna SOLAMI. XXXI Curso Internacional de la Sociedad Peruana de Medicina Interna.</b> Hotel Los Delfines Lima, Perú. Informes: spmi@terra.com.pe
29 a 31 de octubre	<b>VI Congresso Brasileiro de Hipertensão</b> Florianópolis - SC, Brasil
29 a 31 de octubre	<b>Vº Weekend de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar</b> Catalinas Park Hotel. Tucumán, Argentina
14 a 18 de noviembre	<b>American Heart Association - Scientific Sessions 2009</b> Orlando, Florida, EUA
19 a 22 de noviembre	<b>6th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHAD) "From developmental biology to action for global health"</b> . Santiago de Chile. Informes: congreso: www.dohad2009.com Prof. Dr. Francisco Mardones mardones@med.puc.cl
26 a 28 de noviembre	<b>X Congreso de la SOLAT. XI Congreso de la SILAT.</b> Hotel Mendes Plaza Santos, Brasil. Informes: Prof. Dr. Hermes Xavier hermes.xavier@litoral.com.br Prof. José E. Fernandez-Britto jefbritto@yahoo.com
28 XI a 1 de diciembre	<b>XLVI Congreso Chileno de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.</b> Hotel Del Mar-Viña del Mar, Chile

## 2010

18 a 21 de febrero	<b>4ª Clínica Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular</b> Bogotá, Colombia
25 a 28 de febrero	<b>29ª Clínica Nacional de Diabetes</b> Paipa, Colombia
20 a 22 de marzo	<b>Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. XV Curso Internacional de Actualización en Diabetes</b> Bogotá, Colombia
20 a 25 de marzo	<b>30th World Congress of Internal Medicine Melbourne 2010.</b> Melbourne. Australia. <a href="http://www.wcim2010.com.au">http://www.wcim2010.com.au</a>
25 a 28 de marzo	<b>5ª Clínica Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular</b> Paipa, Colombia
15 a 18 de abril	<b>2ª Clínica Nacional de Riesgo Cardiometaabólico</b> Paipa, Colombia
28 de abril a 1 de mayo	<b>X Congreso Paraguayo de Medicina Interna.</b> Asunción, Paraguay. Informes: Dra. María Cristina Jiménez mcjazzano@gmail.com
6 a 8 de mayo	<b>EuroPREvent 2010.</b> Prague - Czech Republic
20 a 23 de mayo	<b>30ª Clínica Nacional de Diabetes</b> Bogotá, Colombia
10 a 12 de junio	<b>Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. IV Curso Internacional de Actualización en Diabetes.</b> La Paz, Bolivia
16 a 19 de junio	<b>World Congress of Cardiology - Scientific Sessions 2010</b> Beijing, China
15 a 18 de julio	<b>31ª Clínica Nacional de Diabetes</b> Bogotá, Colombia
7 a 11 de noviembre	<b>XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes.</b> Santiago de 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 Millán 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

**Presidente** - Dr. Hermes Xavier Brasil

**Vicepresidente** - Dr. Jorge Solano López Paraguay

**Secretario** - Dra. Tania Leme da Rocha Martinez Brasil

**Tesorero** - Dr. Carlos Alberto Cyrillo Sellaer Brasil

**Coordinador Región Sur** - Dr. Jorge Torres Uruguay

**Coordinador Región Centro** - Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia

**Coordinador Región Norte** - Dr. José Emilio Fernández-Britto Cuba

**Fiscal** - Dr. Manlio Blanco México

**Director Ejecutivo** - Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia

**Secretarios Ejecutivos** - Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia

- Dr. José Emilio Fernández-Britto Cuba

- Dr. Manlio Blanco México

Gentileza de:



Para sus productos:

**Nimus<sup>®</sup>**  
**Retard** BEZAFIBRATO

Aleja efectivamente el riesgo de Enfermedad Cardiovascular

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

La asociación superior para reducir el colesterol

**Ravalgen**  
CLOPIDROGEL 75 mg

"Seguridad Antitrombótica Superior"