

# ATEROMA

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

Junio 2012

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

Volumen 9 N°2

## EDITORIAL

### Editorial

#### DIRECTIVA ASOBAT (2010 - 2012)

##### Presidente

Dr. Javier Córdova López

##### Vicepresidente

Dra. Isabel Cárdenas

##### Secretario General

Dr. Eligio Copari

##### Tesorera

Dra. Wilma Salinas

##### Delegada SOLAT

Dra. Wilma Salinas

#### CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)

Dr. Eduardo Aranda Torrelío

Dra. Karina Chavarría

Dr. Rubén Peredo

#### CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. M. Loreto Aguirre *Chile*

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. 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. Rafael Violante *México*

Dr. Adolfo Zavala *Argentina*

Dr. Mario Zubiate *Perú*

### Aterosclerosis...Prevención desde la Cuna?

La enfermedad aterosclerótica es la primera causa de muerte, de ingresos hospitalarios de invalidez e incapacidad y de pérdida de la calidad de vida en todos aquellos países donde las infecciones no ocupan este lugar. Cuando se habla de aterosclerosis hay que hacer referencia a dos grandes grupos de enfermedades, las consideradas como sus factores de riesgo, y las que resultan de sus consecuencias. Sin embargo a pesar de todo lo que se ha estudiado sobre cómo enfrentar este importante problema de salud, son cada día más las personas que sufren sus consecuencias.

A partir de estas consideraciones surgen dos preguntas, **¿Cuándo empieza la aterosclerosis?** y **¿Cuándo debe comenzar el sistema de salud a pensar y actuar con eficacia contra la aterosclerosis?**

Para responder a la primera pregunta, se puede afirmar que cuando el espermatozoide fecunda al óvulo y somos una sola célula, ya en esta formación inicial de la vida está incluida la carga genética de los padres y familiares y los trastornos que la epigenética pueda haberle añadido a sus cromosomas. Por lo tanto la genética, la diabetes, la hipertensión, la obesidad, las costumbres y el modo y estilo de vida empiezan ya a jugar su papel en el origen y desarrollo de la aterosclerosis. A partir de la hipótesis de Baker quedo bien demostrada la influencia que numerosos factores ejercen durante el embarazo, que influyen en la salud del niño que va a nacer y que después se asocian en el curso de la vida a la aterosclerosis temprana. Entre ellos están, la mala nutrición de la madre, los malos hábitos, las enfermedades intercurrentes, los eventos asociados al parto, la lactancia materna, el bajo peso al nacer y muchos otros.

El grupo de investigadores del Centro de Investigaciones y Referencia de Aterosclerosis de la Habana (CIRAH) desde la década de los 70 comenzó a estudiar "La señal aterosclerótica temprana" (SAT). La SAT constituye uno de los más grandes desafíos de la ciencia de la salud en el mundo actual. La gravedad de esta situación radica en dos elementos básicos, primero que ni el paciente, ni los padres, ni el médico de cabecera ni los maestros, ni los familiares, piensan en las formas de presentarse, los marcadores y factores de riesgo de la aterosclerosis en los primeros años de la vida y segundo que es durante estos cuando más se puede hacer para evitar sus nefastas consecuencias que de no evitarse comenzaran a manifestarse temprano.

Por lo expuesto se conoce que las SAT comienzan a desarrollarse bien temprano en la vida pero es el equipo de salud (médico-enfermera) el que no las identifica, porque generalmente no piensa en ellas y por lo tanto no las busca y no las diagnostica. En estas edades, del nacimiento a los 18 años, los niños y jóvenes juegan, estudian y duermen, solo van al médico por problemas menores de salud y cuando van rara vez se les toma la tensión arterial.

Sin embargo, se puede afirmar que si existen evidencias muy bien demostradas de estas SAT en numerosos estudios de gran relevancia científica, como son los tres grandes estudios de la OMS, el PDAY de los norteamericanos, el de Bogalusa y muchos otros, entre los cuales se encuentran los hechos en Cuba por el grupo de investigadores del CIRAH, de niños y adolescentes cubanos, chilenos, mexicanos, panameños y brasileros.

Dentro de las SAT más frecuentes se encuentran las alteraciones antropométricas del peso y la talla, sobrepeso y la obesidad (índice de masa corporal), la circunferencia de la cintura, la prehipertensión y la hipertensión sistólica y diastólica, el tabaquismo, sobre todo el pasivo, las alteraciones de la glucemia y del perfil lipídico, la genética familiar, los daños epigenéticos adquiridos de la vida moderna familiar, los antecedentes patológicos familiares de los padres y en general de la familia.

En las experiencias de las investigaciones del CIRAH, estudiando adolescentes entre 12 y 16 años, se han diagnosticado algunos hasta con siete SAT, a los cuales nunca se les había prestado atención médica relacionada con la aterosclerosis.

Por todo lo expuesto se puede concluir que la aterosclerosis debe ser motivo de preocupación y de investigación de los trabajadores de la salud y en especial de pediatras y médicos generales desde la primera consulta y nunca dejar de preocuparse por las medidas de promoción y prevención de salud para evitar las consecuencias de la aterosclerosis.

**Prof. José Emilio Fernández-Britto Rodríguez, MD, PhD, Dr.Sc.**  
Director, Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de la Habana



## Nuevos Marcadores de Riesgo Mejoran el Score de Framingham

Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten J.H.W, Leening M.J.G, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. **Evaluation of Newer Risk Markers for Coronary Heart Disease Risk Classification. A Cohort Study** *Ann Intern Med.* 2012; 156:438-444.

Sigue siendo poco claro si los nuevos marcadores de riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (ECC) mejoran la predicción de riesgo de cardiopatía coronaria. El objetivo del trabajo fue evaluar si dichos marcadores de riesgo para estratificación y predicción de ECC mejoran las estimaciones del score de Framingham (FRS)

Se realizó un estudio poblacional prospectivo. (The Rotterdam Study, Rotterdam, the Netherlands) que abarcó 5,933 personas asintomáticas, (edad media, 69.1 años [DE, 8,5]).

Se consideraron los factores de riesgo tradicionales de ECC usados en el FRS (edad, sexo, presión arterial sistólica, tratamiento de hipertensión, niveles de colesterol total y C-HDL, fumador, y diabetes) y los nuevos factores de riesgo de ECC (fragmento N-terminal de la prohormona, niveles

de péptido natriurético tipo B, factor de von Willebrand, niveles de fibrinógeno, enfermedad renal crónica, recuento leucocitario, PCR, niveles de homocisteína, de ácido úrico, puntajes de calcio de arteria coronaria [CAC], grosor íntima-media carotídea, enfermedad arterial periférica y la velocidad de la onda de pulso).

La adición de los puntajes de CAC al FRS ha mejorado la precisión de las predicciones de riesgo (aumento estadístico C, 0.05 [IC del 95%, 0,02 a 0,06], el índice neto de la reclasificación, el 19,3% del total [39,3% en aquellos con riesgo intermedio, por FRS]). Los niveles de fragmento N-terminal de la prohormona péptido natriurético tipo B también mejoró las predicciones de riesgo, pero en menor medida (C-estadística de aumento, 0,02 [IC, 0,01 a 0,04], índice neto de reclasificación, el 7,6% del

total [33,0% en los de de riesgo intermedio, por FRS]). Las mejoras en las predicciones con otros marcadores más recientes fueron marginales.

En conclusión, entre los 12 marcadores de riesgo de ECC, las mejoras en las predicciones de FRS fueron clínica y estadísticamente significativas con la suma de los puntajes del CAC. Es necesaria mayor investigación para evaluar si los refinamientos usando scores de CAC llevan a un cambio significativo en el resultado clínico. El uso del puntaje CAC como una prueba más de rutina para la predicción del riesgo requiere de la plena consideración de los costos financieros y clínicos para realizar - o no - la prueba en personas y sistemas de salud. Estos hallazgos no pueden ser generalizados a las poblaciones más jóvenes ó a los no blancos.

## Predicción de Riesgo Cardiovascular en Mujeres: Framingham versus Score de Reynolds

Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JAE, Martin LW, Robinson JG et al. **Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for Global Cardiovascular Risk Prediction in the Multiethnic Women's Health Initiative** *Circulation* 2012; 125:1748-1756.

Tanto el score de Framingham (ATP-III) como el de Reynolds han recibido la recomendación clase I del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón. Sin embargo a la fecha no hay un estudio de cohorte independiente de validación para comparar estos dos sistemas de scores en la predicción de enfermedad cardiovascular (ECV).

Los autores seleccionaron una muestra de casos-cohorte del Women's Health Initiative Observational Cohort, comprendiendo 1,722 casos con ECV mayor (752 con infarto de miocardio, 754 con accidente vasculocerebral y 216 con otra muerte ECV) y una subcohorte aleatorizada de 1,994 mujeres sin ECV. Se estimó el riesgo usando el ATP-III (score), el score de riesgo de Reynolds y el modelo de ECV de Framingham recalibrando para tomar en cuenta las frecuencias de control de cohorte. El riesgo pronosticado a 10 años varió ampliamente entre los modelos, con  $\geq 10\%$  de riesgo en 6%, 10%, y 41% de mujeres con los modelos de ECV, ATP-III, Reynolds y Framingham respectivamente. La calibración fue adecuada para el modelo de Reynolds pero el ATP-III y el de ECV de Framingham sobrestimaron riesgos para enfermedad

coronaria y ECV mayores respectivamente. Después de recalibrar, el modelo de Reynolds demostró una discriminación mejorada con respecto al modelo ATP-III a través de una estadística c más alta, (0.765 versus 0.757;  $p=0.03$ ) una optimización en la reclasificación positiva neta (NRI; 4.9%;  $P=0.02$ ), y una mejoría en la discriminación positiva integrada (4.1%;  $P<0.0001$ ) en general, excluyendo diabéticos, (NRI=4.2%;  $P=0.01$ ), mujeres de raza blanca (NRI=4.3%;  $P=0.04$ ) y mujeres de raza negra (NRI=11.4%;  $P=0.13$ ). Los modelos de Reynolds (NRI=12.9%;  $P=0.0001$ ) y ATP-III (NRI=5.9%;  $P=0.0001$ ) demostraron una mejor discriminación que el modelo de ECV de Framingham.

El score de riesgo de Reynolds fue mejor calibrado que los modelos basados en Framingham de acuerdo a este extensa cohorte externa de validación. El score de Reynolds demostró también, una mejor discriminación en general y en mujeres de raza blanca y negra. Grandes diferencias en las estimaciones de riesgo existen entre los modelos, con implicaciones clínicas (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) para el uso de la terapia con estatinas.

## Riesgo Residual en Prevención Secundaria

Mora S, Wenger NK, DeMicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ et al. **Determinants of Residual Risk in Secondary Prevention Patients Treated With High- Versus Low-Dose Statin Therapy** The Treating to New Targets (TNT) Study. *Circulation* 2012; 125:1979-1987

Aunque a tasas más bajas, los eventos cardiovasculares ocurren en pacientes tratados con estatinas, los factores de riesgo para este "riesgo residual" no se han estudiado exhaustivamente. El objetivo del estudio fue identificar los factores determinantes de este riesgo por encima y más allá de los factores de riesgo relacionados a los lípidos.

Un total de 9,251 pacientes "coronarios" con colesterol de las lipoproteínas de baja densidad  $\geq 130$  mg / dL del estudio Treating to New Targets (TNT) fueron sorteados a doble ciego a atorvastatina 10 u 80 mg / día. La media de seguimiento fue de 4.9 años. El punto final primario eran eventos cardiovasculares mayores (n=729): muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal, reanimación tras un paro cardiaco o accidente cerebrovascular fatal o no fatal. Las determinantes multivariadas de riesgo aumentado fueron la mayor edad (hazard ratio ajustada [AHR], 1.13 por 1 sd [8.8 años], 95% de confianza [IC], 1.04 -1.23), índice de masa corporal incrementado (AHR, 1.09, IC 95% , 1.02-1.17 por 4,5 kg/m<sup>2</sup>), sexo masculino (AHR, 1.33, IC 95%, 1.07-1.65), hipertensión (AHR, 1.38, IC 95%, 1.17-1.63), diabetes mellitus (AHR, 1.33,

95 % CI, 1.11-1.60), apolipoproteína B basal (AHR, 1.19, IC 95%, 1.11-1.28 por cada 19 mg / dL), y nitrógeno ureico en sangre (AHR, 1.10, IC 95%, 1.03-1.17 por 4,9 mg / dL), además de fumador actual, enfermedad cardiovascular previa y uso de bloqueador de los canales de calcio.

Los factores determinantes de la disminución en el riesgo eran dosis altas de estatinas (AHR, 0.82, IC 95%, 0.70-0.94), el uso de aspirina (AHR, 0.67, IC 95%, 0.56 a 0.81), y la apolipoproteína A-I basal (AHR, 0.91, IC del 95% IC, 0.84-0.99 por 25 mg / dL). Durante el tratamiento de un año, los lípidos o apolipoproteínas no estuvieron asociados adicionalmente con riesgo en los modelos multivariados.

Los autores concluyen que los determinantes del riesgo residual en pacientes de prevención secundaria tratados con estatinas incluyen factores lipídicos y no lipídicos, tales como las apolipoproteínas basales, el índice de masa corporal incrementado, el tabaquismo, la hipertensión y la diabetes mellitus. Un enfoque de prevención multifacético debe ser destacado para hacer frente a este riesgo.

## Hipertensión Resistente y Riesgo Cardiovascular Aumentado

Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. **Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients.** *Circulation* 2012; 125:1635-1642.

A pesar de una reciente declaración de consenso de la American Heart Association (AHA) haciendo hincapié en la importancia de la hipertensión resistente, la incidencia y el pronóstico de esta enfermedad son desconocidos.

Este estudio de cohorte retrospectivo en 2 planes integrados de salud incluyó a pacientes con hipertensión incidente en los que el tratamiento se inició entre los años 2002 y 2006. Los pacientes fueron seguidos durante el desarrollo de la hipertensión resistente (HAR) basado en criterios de la AHA de la presión arterial no controlada a pesar del uso de 3 fármacos antihipertensivos, con los datos recogidos en información de prescripción

de llenado y medición de la presión arterial. Se determinó eventos cardiovasculares (muerte o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, o enfermedad renal crónica) en pacientes con y sin HAR con un ajuste para paciente y características clínicas.

Entre más de 200,000 pacientes con hipertensión incidente, 1.9% desarrolló HAR con una media de 1.5 años desde el tratamiento inicial (0.7 casos por 100 personas-año de seguimiento). Estos pacientes eran más a menudo hombres, mayores y con tasas más altas de diabetes que los pacientes no resistentes. Sobre los 3,8 años de seguimiento promedio, las tasas de eventos cardiovasculares

fueron significativamente mayores en los pacientes con HAR (no ajustado 18,0% versus 13,5%,  $p = 0,001$ ). Después de ajustar por paciente y características clínicas, la HAR se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (razón de riesgo, 1,47; 95% intervalo de confianza, 1,33 a 1,62).

Entre los pacientes con hipertensión incidente en los que se inició el tratamiento, 1 de cada 50 pacientes desarrolló HAR. Los pacientes con HAR tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, lo que apoya la necesidad de mayores esfuerzos para mejorar los resultados de la hipertensión en esta población.

## ARA II y Terapia Combinada en Control de la Presión Arterial

Narkiewicz K. **Angiotensin II receptor blocker combinations: From guidelines to clinical practice** *Blood Pressure*, 2012; 21: 73–81

Las guías europeas recomiendan una combinación de al menos dos fármacos antihipertensivos para alcanzar las metas de presión arterial (PA) en la mayoría de los pacientes. Además, animan a la simplificación de los regímenes de tratamiento usando una sola píldora, combinaciones de dosis fija (CDF) para ayudar a la adhesión.

De las combinaciones preferidas, las basadas en los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) pueden ser más deseables que las compuestas por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, debido a una eficacia equivalente y una mejor tolerabilidad. Significativamente mejores reducciones de la PA y de tasas de control han sido observadas con las combinaciones de ARA II con amlodipina o hidroclorotiazida (HCZT) en comparación con la monoterapia.

Por otra parte, el 15 - 20% de los pacientes requieren triple terapia combinada para alcanzar las metas de PA; la combinación de dosis fija con un ARA-II, un bloqueador de los canales de calcio y un diurético, está recientemente disponible, proporcionando significativamente mejores reducciones y control de la PA en comparación con las combinaciones de dos fármacos.

Dentro de los ARA II, el olmesartán destaca por ser una de las drogas que se ha investigado recientemente en un número considerable de estudios que son relevantes para el concepto moderno de la terapia CDF en términos de combinación, tanto doble como triple. La disponibilidad de esta sola píldora CDF tiene el potencial de ofrecer una eficacia antihipertensiva fuerte, con buena tolerancia y un aumento en la adhesión al tratamiento.

## ARA II y Riesgo de Cáncer

Bhaskaran K, Douglas I, Evans S, van Staa T, Smeeth L. **Angiotensin receptor blockers and risk of cancer: cohort study among people receiving antihypertensive drugs in UK General Practice Research Database** *BMJ* 2012;344:e2697 doi: 10.1136/bmj.e2697 (Published 24 April 2012)

El objetivo era investigar si existe una asociación entre el uso de bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA II) y el riesgo de cáncer.

Se describe un estudio de cohorte de riesgo de cáncer en las personas tratadas con ARA II en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Participaron 377, 649 nuevos usuarios de ARA II o IECA con al menos un año de tratamiento inicial. Los efectos se exploraron con covariables de tiempo actualizadas en los modelos de Cox ajustados para la edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), diabetes y uso de metformina / insulina, hipertensión, insuficiencia cardíaca, uso de estatinas, status socioeconómico, alcohol, y tabaquismo. Los cambios absolutos en el riesgo se predijeron a partir de un modelo de

Poisson con la incorporación de las determinantes más fuertes de riesgo a partir del análisis principal.

Los resultados midieron el riesgo para todos los cánceres y los principales sitios específicos (mama, pulmón, colon, próstata) por la exposición a los ARA II y por tiempo de uso.

Después de un seguimiento medio de 4,6 años de inicio del tratamiento, se observaron 20, 203 tipos de cáncer. No hubo evidencia de un aumento en el riesgo global de cáncer entre aquellos expuestos a los ARA II (razón de riesgo 1.03, IC del 95% intervalo de confianza 0.99 a 1.06,  $P = 0.10$ ). Por tipos específicos de cáncer, hubo cierta evidencia de un riesgo incrementado de cáncer de mama y cáncer de próstata (1.11, 1.01 a 1.21,  $P = 0.02$  y 1.10, 1.00 a 1.20,  $P = 0.04$ , respectivamente), que

en términos absolutos correspondió a un estimado de 0.5 y 1.1 casos adicionales, respectivamente, por 1,000 personas-año de seguimiento entre las de mayor riesgo basal. La mayor duración del tratamiento no parece estar asociada con un riesgo más alto ( $P > 0.15$  en cada caso). Hubo una disminución del riesgo de cáncer de pulmón (0.84, 0.75 a 0.94), pero ningún efecto sobre el cáncer de colon (1.02, 0.91 a 1.16).

Los autores concluyen que, el uso de ARA II no se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general. Riesgos incrementados observados para el cáncer de mama y de próstata fueron pequeños en términos absolutos, y la falta de asociación con la duración del tratamiento significa que se pueden excluir las explicaciones causales.

## Hipertensión Arterial: Predicción de Lesión en Órgano Blanco

Coll-de -Tuero G, Saez M, Rodriguez - Poncelas A, Barceló- Rado A, Vargas-Vila S, Garre - Olmo J y col., **Why is cardiovascular risk stratification important in hypertensive patients?** *Blood Pressure*, 2012; 21: 182–190

El objetivo es evaluar si la estratificación del riesgo cardiovascular (CV) en pacientes hipertensos de reciente diagnóstico de acuerdo con las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH), puede predecir la evolución de la lesión de órgano "diana" (LOD) mediante los exámenes de rutina en la práctica clínica durante un año.

Es un estudio prospectivo de hipertensos recientemente diagnosticados y no tratados. Al momento de la inclusión y un año más tarde, se realizaron: tasa de excreción urinaria de albúmina (EAU), análisis de sangre, electrocardiograma, retinografía, autocontrol de la presión arterial (PA) y la medición de la PA ambulatoria. La LOD fue definida siguiendo las guías de la ESH y evaluadas como de evolución favorable o desfavorable.

Fueron incluidos 479 pacientes hipertensos (58.8 años, mujeres 43.4%) La prevalencia inicial de LOD fue: Alta en EAU (2.4%), hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (20.7%), lesión avanzada del fondo de ojo (FO) (10.2%). Des-

pués de un año, no se encontraron diferencias entre la PA sistólica final y diastólica ni en los grupos de riesgo CV bajo/moderado, alto/muy alto. Los pacientes con riesgo CV bajo / moderado tenían una evolución menos desfavorable de LOD, HVI (9.2% frente al 41.7%,  $p \leq 0.001$ ), FO daño avanzado (0.99% frente a 14.3%,  $p \leq 0.001$ ), alta EAU en orina (0.3% vs 5.1%;  $p \leq 0.005$ ) y la cantidad de LOD (9.2% vs 44.0%;  $0 \leq 0.001$ ) que aquellos con riesgo CV alto / muy alto. Los odds ratio de la evolución favorable de TOD ajustados a los cambios de PA y al tratamiento con fármacos antihipertensivos eran (riesgo CV bajo / moderado vs alto / muy alto); 5.14 (95% intervalo de confianza, IC, 3.99 a 6.64) para la HVI; 12.42 (6.67 – 23.14) daño avanzado de FO, 10.71 (3.67 – 31.22) alta EAU y 13.99 (10.18 – 19.22) para la cantidad de LOD.

En conclusión, es posible detectar variaciones en la LOD en pacientes hipertensos con un seguimiento de un año empleando los exámenes disponibles en la práctica clínica de rutina. El riesgo determinado por las guías de la ESH predice la evolución de LOD a un año.

## ADA/EASD: Nuevas Guías para el Manejo de la Hiper glucemia

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. **Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach** Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. Published online April 19, 2012

Las nuevas recomendaciones claves de la ADA / EASD son los siguientes

- Las metas glucémicas y los tratamientos para bajar la glucosa deben ser individualizados según las características específicas de los pacientes.
- El aspecto más importante de cualquier programa de tratamiento de la diabetes tipo 2 sigue siendo la dieta, el ejercicio y la educación
- La metformina es la droga preferida de primera línea, en ausencia de contraindicaciones.
- Los datos son limitados en cuanto al uso de otros agentes que no sea la metformina. Un enfoque

razonable es la terapia combinada con uno a dos agentes adicionales orales o con fármacos inyectables, con el objetivo de minimizar al máximo los efectos secundarios.

- Para mantener el control glucémico, finalmente muchos pacientes necesitan monoterapia con insulina o en combinación con otros medicamentos.
- Siempre que sea posible, el paciente debe participar en todas las decisiones de tratamiento, centrándose en sus preferencias, necesidades y valores.
- Un objetivo importante del tratamiento debe ser la reducción del riesgo cardiovascular.

### Perlas Prácticas:

- Tomar en cuenta que estas nuevas guías indican que tanto las metas de HbA1c así como las intervenciones farmacológicas deben adaptarse a las necesidades y preferencias del paciente, antes que proceder a un enfoque uniforme.
- El manejo de la glucemia en la diabetes mellitus tipo 2 se ha hecho cada vez más complejo y, hasta cierto punto, controvertido, con un aumento significativo del número y variedad de agentes farmacológicos disponibles en la actualidad, además de la creciente preocupación por los posibles efectos adversos y la incertidumbre con respecto a los beneficios de un control intensivo de la glucemia.

## Deficiencia de vitamina D y Enfermedad Cardiovascular?

Reid IR, Bolland MJ. **Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease.** *Heart* 2012; 98:609e614. doi:10.1136/heartjnl-2011-301356

La vitamina D es una secosteroide soluble en grasas producida en la piel como resultado de la exposición al sol y sus niveles circulantes están reducidos en una amplia variedad de enfermedades crónicas y en la obesidad. Los estudios observacionales demuestran claramente una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D]. Esta relación potencialmente puede ser explicada por factores de confusión, porque los individuos con bajo 25 (OH) D son generalmente mayores, más frágiles, más pesados y tienen más comorbilidades y un mayor riesgo cardiovascular estimado que los individuos con un mayor 25 (OH) D.

El receptor de la vitamina D parece estar ampliamente distribuido, incluyendo en el tejido cardiovascular, aunque esto ha sido recientemente impugnado. A pesar de estos hallazgos epidemiológicos y de laboratorio, los meta-análisis de ensayos clínicos no han mostrado evidencia de efectos beneficiosos de suplementos con vitamina D en los puntos finales cardiovasculares. Los ensayos están en marcha para evaluar estas posibilidades en un futuro. En la actualidad, hay insuficiente evidencia para apoyar el consumo de suplementos con vitamina D para mejorar los resultados cardiovasculares.

## Ácidos Grasos Omega 3 y Riesgo de Diabetes Tipo 2

Wallin A, di Giuseppe D, Orsini N, Patel PS, Frouhi NG, Wolk A. **Fish Consumption, Dietary Long-Chain n-3 Fatty Acids, and Risk of Type 2 Diabetes.** Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2012; 35:918-929,

La evidencia sobre la asociación entre el consumo de pescado, la dieta de ácidos grasos n-3 de cadena larga y el riesgo de diabetes tipo 2 (DM) no es consistente. Los autores realizaron una revisión sistemática y meta-análisis de la evidencia prospectiva disponible.

Los estudios se identificaron mediante búsqueda en la base de datos de PubMed y EMBASE hasta el 15 de diciembre de 2011 y revisando las listas de referencias de artículos recuperados. Se incluyeron estudios prospectivos que informaban sobre el riesgo relativo (RR) e IC del 95% para la asociación entre el consumo de pescado y / o ácidos grasos

n-3 de cadena larga y la incidencia de DM.

Se incluyeron 16 estudios con 527,441 participantes y 24,082 casos de DM. Una considerable heterogeneidad estadística en las estimaciones del resumen general se explica en parte por las diferencias geográficas. Para cada porción por semana en el incremento del consumo de pescado, los RR (IC del 95%) de DM fueron 1.05 (1.2 a 1.9), 1,03 (0.96-1.11) y 0.98 (0.97-1.00) la combinación de EE.UU., Europa y Asia o estudios realizados en Australia, respectivamente. Para cada 0.30 g por día en el incremento de ácidos grasos n-3 de cadena larga, las estimaciones correspondientes

fueron de 1.17 (1.09-1.26), 0.98 (0.70 a 1.37) y 0.90 (0.82-0.98).

Los resultados de este meta-análisis indican que existen diferencias entre las regiones geográficas en las asociaciones observadas en el consumo de pescado y la ingesta de ácidos grasos omega 3 de cadena larga con el riesgo de DM. En consideración a los resultados heterogéneos, la relación merece una mayor investigación. Mientras tanto, las actuales recomendaciones de salud pública sobre el consumo de pescado deben mantenerse sin cambios.

## Café Asociado con Reducción de la Mortalidad

Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, y Sinha R. **Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality.** *N Engl J Med* 2012; 366:1891-1904 May 17,2012

El café es una de las bebidas más consumidas en todo el mundo, pero la asociación entre consumo de café y el riesgo de muerte sigue siendo poco clara.

Los autores examinaron la asociación del consumo de café y mortalidad por causas específicas entre los 229,119 hombres y 173,141 mujeres en los Institutos Nacionales de la Salud-AARP Diet y el Estudio de la Salud, (edad entre 50 a 71 años al inicio del estudio). Fueron excluidos los participantes con cáncer, enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. El consumo de café fue evaluado desde el inicio del estudio.

Durante 5, 148,760 personas-año de seguimiento entre 1995 y 2008, murieron un total de 33,731 hombres y 18,784 mujeres. En los modelos ajustados a la edad, el riesgo de muerte fue mayor entre los bebedores de café. Sin embargo, esos consumidores de café eran también más propensos a fumar, y, después de ajustar por el estado de tabaquismo y otros potenciales factores de confusión, se observó una asociación inversa significativa entre el consumo de café y la mortalidad.

Las razones de riesgo para muerte entre los hombres que tomaban café en comparación con aquellos que no tomaban: 0.99 (95% intervalo de confianza

[IC], 0.95 a 1.04) para los que bebían menos de una taza por día, 0.94 (IC del 95%, 0.90 a 0.99) para una taza, 0.90 (IC 95%: 0.86 a 0.93) para 2 o 3 tazas, 0.88 (IC 95%: 0.84 a 0.93) para 4 o 5 tazas, y 0.90 (IC 95%: 0.85 a 0.96) con 6 o más tazas de café al día (p <0.001 para la tendencia), las respectivas tasas de riesgo entre las mujeres fueron 1.01 (IC 95%: 0.96 a 1.07), 0.95 (IC del 95%, 0.90 a 1.01), 0.87 (95 % CI, 0.83 a 0.92), 0.84 (IC del 95%, 0.79 a 0.90) y 0.85 (IC del 95%, 0.78 a 0.93) (p <0.001 para la tendencia). Las asociaciones inversas se observaron para las muertes debidas a enfermedades cardíacas, enfermedades respiratorias, accidente cerebrovascular, lesiones y accidentes, la diabetes y las infecciones, pero no para las muertes debidas a cáncer. Los resultados fueron similares en los subgrupos, incluidas las personas que nunca habían fumado y las personas que informaron de muy buena a excelente salud al inicio del estudio.

Los autores concluyen que en este gran estudio prospectivo, el consumo de café se asoció inversamente con la mortalidad total y por causas específicas. Si esto fue un hallazgo causal o asociativo no se puede determinar a partir de estos datos. (Financiado por el Programa de Investigación Intramural del Instituto Nacional de Salud, Instituto Nacional del Cáncer, la División de Epidemiología del Cáncer y Genética.)

# La Obesidad Central en el Síndrome Metabólico es Importante pero No Esencial en el Desarrollo de Diabetes Mellitus

I-Te Lee, Yen-Feng Chiu, Chii-Min Hwu, Chih-Tsueng He, Fu-Tien Chiang, Yu-Chun Lin et al. **Central obesity is important but not essential component of the metabolic syndrome for predicting diabetes mellitus in a hypertensive family-based cohort. Results from the Stanford Asia-Pacific Program for Hypertension and Insulin Resistance (SAPPHIRE) Taiwan follow-up study.** *Cardiovascular Diabetology* 2012, 11:43 doi: 10.1186/1475-2840-11-43

Las anomalías metabólicas tienen un efecto acumulativo en el desarrollo de la diabetes, pero solo la obesidad central se ha definido como criterio esencial de síndrome metabólico (SM) por la Federación Internacional de Diabetes. Los autores plantean la hipótesis que la obesidad central contribuye como un riesgo mayor de diabetes (DM) de nueva aparición en relación a otras alteraciones metabólicas en familias de hipertensos.

En un estudio de cohorte de hipertensos, se reclutó a población china no diabética y los componentes del SM fueron evaluados para establecer datos de referencia. Sobre la base de los registros médicos y la prueba de tolerancia a la glucosa (PTG), la incidencia acumulada de DM

fue analizada en este estudio de cinco años por los modelos de regresión de Cox. La contribución de la obesidad central para el desarrollo de DM de nueva aparición se evaluó en los sujetos con el mismo número de componentes positivos de SM.

De un total de 595 sujetos que completaron la evaluación, 125 (21,0%) desarrollaron DM. La incidencia de DM aumentó en proporción directa al número de componentes de SM positivos ( $P < 0,001$ ). Aunque los sujetos con obesidad central presentaron una mayor incidencia de la DM que los que no obesos (55.7 vs 30.0 eventos/1,000 años-persona,  $P < 0,001$ ), la diferencia no fue significativa después de ajustar el número de los componentes de SM positivos (razón de riesgo =

0.72, IC 95%: 0.45-1.13). Además, en todos los participantes con tres componentes positivos de SM, no hubo diferencia en la incidencia de DM entre individuos con y sin obesidad central (cociente de riesgo = 1.04, IC 95%: 0.50 a 2.16)

En conclusión, en familias chinas hipertensas, la incidencia de DM en sujetos sin obesidad central fue similar a la de los sujetos con obesidad central, cuando ellos también tenían el mismo número de componentes positivos de SM. Sugieren que la obesidad central es muy importante, pero no el componente esencial del síndrome metabólico para predecir la DM de nueva aparición.

## Obesidad y Diabetes Tipo 2

J. Garber. **Obesity and type 2 diabetes: which patients are at risk?** *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 399-408.

Se estima que 72,5 millones de adultos estadounidenses son obesos, y la creciente epidemia de la obesidad en EE.UU. es responsable del aumento sustancial de la morbilidad y mortalidad, así como del incremento de los costos sanitarios. La obesidad resulta de una combinación de factores sociales y personales, pero a menudo se considera como un defecto de carácter en vez de una condición médica. Esto conduce a la estigmatización y la discriminación hacia las personas obesas y reduce la probabilidad de una intervención efectiva. Las condiciones relacionadas con la obesidad son cada vez más comunes, como el síndrome metabólico (SM), la glucemia anormal en ayunas (IFG) y tolerancia a la glucosa alterada (TGA), los cuales indican un riesgo alto de diabetes tipo 2 (DM).

Este artículo revisa la progresión de la obesidad a la diabetes, identificando los cambios fisiológicos que ocurren a lo largo de este camino, así como oportunidades para la identificación del paciente y la prevención de la enfermedad. Los pacientes con prediabetes (definida como tener IFG, TGA o ambos) y / o SM requieren intervenciones diseñadas para preservar la

sensibilidad a la insulina y la función de las células  $\beta$ , las cuales empiezan a deteriorarse antes del diagnóstico de DM.

Las modificaciones del estilo de vida, incluyendo elegir alimentos saludables y aumentar la actividad física, son esenciales para controlar el peso y la prevención de la DM. Aunque la pérdida de peso sostenida es a menudo considerada por los pacientes y los médicos como imposible de alcanzar, existen intervenciones eficaces. Específicamente, el Programa de Prevención de la Diabetes (DPP) y los programas de modelado a lo largo de sus parámetros han mostrado éxitos repetidos, aun a largo plazo.

Recientes reverses en el desarrollo de medicamentos para la pérdida de peso, aumentan la importancia del manejo del estilo de vida. Al ver la obesidad como un trastorno metabólico en lugar de una debilidad personal, podemos trabajar con los pacientes para hacer frente a esta condición cada vez más frecuente y mejorar los resultados de salud a largo plazo.

## Síndrome Metabólico y Alteraciones Electrocardiográficas

Ebong IA, Bertoni AG, Soliman EZ, Guo M, Sibley CT, Yui-Der I. et al. **Electrocardiographic Abnormalities Associated with the Metabolic Syndrome and Its Components: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis** *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2012; 10: 92-97.

La asociación entre el síndrome metabólico (SM) y alteraciones en el electrocardiograma (ECG) no está bien establecida.

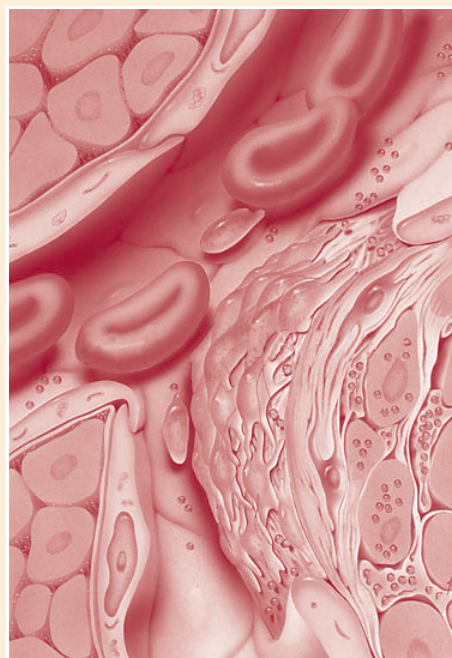
Los trazados electrocardiográficos de 6,765 hombres y mujeres entre 45-84 años de edad, sin enfermedad cardiovascular clínica, se obtuvieron del Estudio Multiétnico de Aterosclerosis (2000-2002) y clasificados como normales o teniendo anomalías mayores o menores. Se evaluaron las asociaciones entre el SM y sus componentes con anomalías en el ECG, ajustando para edad, etnia y género y las pruebas para la modificación del efecto por el origen étnico y de género.

Las asociaciones de SM, hipertensión y niveles altos de triglicéridos, con anomalías en el ECG varían significativamente según el sexo. En los varones, el SM y la hipertensión se asociaron significativamente con mayor anomalía en el ECG [1.69 (1.33-2.13) y 2.22 (1.72 a 2.86), respectivamente] después de ajustar por el origen étnico y sexo. La hipertensión también se asoció significativamente con menores anomalías del ECG en varones después de ajustar por edad y grupo étnico. En las mujeres, el SM y la hipertensión se asociaron signifi-

cativamente con mayores [1.84 (1.44-2.37) y 1.68 (1.27 a 2.22), respectivamente] y menores [1.38 (1.19-1.59) y 1.53 (1.32-1.79), respectivamente] anomalías en el ECG después de ajustar por edad y grupo étnico.

Niveles altos de triglicéridos sólo se asociaron significativamente con mayores anomalías en el ECG en las mujeres. Después de ajustar por edad, etnia, sexo, obesidad central y glucemia alta en ayunas se asoció significativamente con alteraciones mayores y menores en el ECG, mientras que niveles bajos de colesterol HDL se asociaron significativamente con anomalías mayores en el ECG.

En conclusión, el SM y sus componentes se asocian con alteraciones mayores y / o menores en el ECG. La relación entre el SM, hipertensión y niveles altos de triglicéridos, con anomalías en el ECG varía según el sexo.



## Síndrome Metabólico e Hipertrofia de Ventrículo Izquierdo

Halldin M, Fahlstadius P, de Faire U, Vikström M and Hellénus ML. **The metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy – the influence of gender and physical activity** *Blood Pressure* 2012; 21: 153–160

El objetivo del estudio era investigar la asociación entre el síndrome metabólico (SM) y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), así como la influencia del sexo y la actividad física (AF) en un estudio poblacional transversal en personas de 60 años de edad, varones (n = 1822) y mujeres (n = 2049).

En total, 908 (23,5%) participantes en el estudio cumplieron los criterios de SM (54,2% varones). Entre ellos, 104 (11,5%) mostraron signos de HVI (60,6% varones), en comparación con 182 (6,1%) en aquellos sin SM (60,4% varones). De los factores individuales que figuran en el SM, la hipertensión se asociaba independientemente con la HVI tanto en hombres como mujeres (OR = 3,4, IC 95% 2,0 a 5,8 y 4,4; 2,5 a 7,8, respectivamente), mientras que la circunferencia de la cintura (OR = 1,6, IC 95% 1,0 a 2,6), los niveles altos

de glucosa (OR = 1,8, IC 95%: 1,1 - 2,8) y la hiperinsulinemia (OR = 1,7, IC 95% 1,1 a 2,6) se relacionaron de forma independiente a los riesgos para HVI exclusivamente en las mujeres. La PA no afectó significativamente esa asociación.

En conclusión, los participantes con SM tenían un riesgo incrementado de HVI, independientemente del nivel de PA. De los distintos componentes del SM, la hipertensión fue el factor más fuerte e independiente relacionado con la HVI, tanto en hombres como en mujeres. En las mujeres, la obesidad abdominal, los niveles altos de glucosa y la hiperinsulinemia estuvieron independientemente relacionados con la HVI, sugiriendo diferencias de sexo en los mecanismos que sustentan el desarrollo de la HVI.

## Cirugía Bariátrica o Tratamiento Médico en el Control de la Diabetes Tipo 2

Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. **Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes** *N Engl J Med* 2012; 366:1577-85.

El *bypass* gástrico en Y-Roux y la derivación biliopancreática pueden mejorar considerablemente la diabetes (DM) en pacientes con obesidad mórbida, y a menudo resulta en remisión de la enfermedad. Son necesarios ensayos prospectivos aleatorios que comparen estos procedimientos con el tratamiento médico para el tratamiento de la DM.

En este estudio, no ciego, aleatorizado y controlado, 60 pacientes entre las edades de 30 y 60 años con un índice de masa corporal (IMC) de 35 o más, una historia de al menos 5 años de DM, y un nivel de hemoglobina glicosilada de 7,0% o más fueron sorteados para recibir tratamiento médico convencional o someterse a *bypass* gástrico o a la derivación biliopancreática. El punto final primario fue la tasa de remisión de la DM a los

dos años (definida como un nivel de glucosa en ayunas <100 mg/dL [5,6 mmol/L] y un nivel de hemoglobina glicosilada de <6,5% en ausencia de tratamiento farmacológico).

A los dos años, la remisión de la DM no se había producido en ninguno de los pacientes del grupo de terapia médica frente al 75% del grupo de *bypass* gástrico y 95% en los pacientes de desviación biliopancreática (P <0.001 para ambas comparaciones). La edad, sexo, IMC basal, la duración de la diabetes, y los cambios de peso no fueron predictores significativos de remisión de la DM a los dos años, o de mejoría de la glucemia a uno y tres meses. A los dos años, el promedio basal de la hemoglobina glicosilada (8.65 ± 1.45%) disminuyó en todos los grupos, pero los pacien-

tes en los dos grupos quirúrgicos tuvo el mayor grado de mejoría (niveles medios de hemoglobina glicosilada, 7.69 ± 0.57% en el grupo de terapia médica, 6.35 ± 1.42% en el grupo de *bypass* gástrico y 4.95 ± 0.49% en el grupo de derivación biliopancreática).

En conclusión, en los pacientes severamente obesos con DM, la cirugía bariátrica resultó en el mejor control de la glucosa que la terapia médica. El IMC preoperatorio y la pérdida de peso no predijeron la mejoría de la hiperglucemia después de estos procedimientos. (Financiado por la Universidad Católica de Roma, . Número ClinicalTrials.gov, NCT00888836)

## Cirugía Bariátrica y Tratamiento Médico, Mejor Control de la Diabetes

Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. **Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes** *N Engl J Med* 2012; 366:1567-76.

Los estudios observacionales han mostrado una mejoría en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM) después de la cirugía bariátrica.

En este estudio aleatorizado, no ciego, evaluaron la eficacia de la terapia médica intensiva sola versus tratamiento médico más *bypass* gástrico en Y-Roux o gastrectomía en manga en 150 pacientes obesos con DM no controlada. La edad media (± DE) de los pacientes fue 49 ± 8 años y el 66% eran mujeres. El nivel promedio de hemoglobina glicosilada fue de 9.2 ± 1.5%. El punto final primario fue la proporción de pacientes con un nivel de hemoglobina glicosilada de 6.0% o menos, un año después del tratamiento.

De los 150 pacientes, 93% completaron un año de seguimiento. La proporción de pacientes con el punto final primario fue del 12% (5 de 41 pacientes) en el grupo de terapia médica frente al 42% (21 de 50 pacientes) en el grupo de *bypass* gástrico (p = 0.002) y el 37% (18 de 49 pacientes) en el grupo de manga gástrica (P = 0.008). Mejoró el control glucémico en los tres grupos, con un nivel de hemoglobina glicosilada media de 7.5 ± 1.8% en el grupo de terapia médica, 6.4 ± 0.9% en el grupo de *bypass* gástrico (P <0,001), y

6.6 ± 1.0% en la manga -gastrectomía (p = 0.003). La pérdida de peso fue mayor en los grupos de *bypass* gástrico y de gastrectomía en manga (-29.4 ± 9.0 kg y -25.1 ± 8.5 kg, respectivamente) que en el grupo de terapia médica (-5.4 ± 8.0 kg) (P <0.001 para ambas comparaciones). El uso de medicamentos para bajar la glucosa, los lípidos y los niveles de presión arterial disminuyeron significativamente después de ambos procedimientos quirúrgicos, pero aumentaron en los pacientes que solo recibieron tratamiento médico. El índice para la evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) mejoró significativamente después de la cirugía bariátrica. Cuatro pacientes fueron sometidos a reintervención. No hubo muertes ni complicaciones que amenacen la vida.

En conclusión, en pacientes obesos con DM no controlada, a un año de tratamiento médico más cirugía bariátrica se logró el control glucémico en un número significativamente mayor que el tratamiento médico exclusivo. Son necesarios estudios adicionales para evaluar la durabilidad de estos resultados. (Financiado por Ethicon Endo-Surgery y otros;. Número ClinicalTrials.gov, NCT00432809).

## Insulina más Metformina o Insulina Sola

Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T. **Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses** *BMJ* 2012; 344:e1771 doi: 10.1136/bmj.e1771

Este estudio se diseñó para comparar los riesgos y beneficios de la metformina más la insulina versus la insulina sola como se reportó en ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con diabetes tipo 2 (DM).

Es una revisión sistemática de ensayos clínicos

aleatorizados, con meta-análisis y análisis secuencial de los ensayos. The Cochrane Library, Medline, Embase, Science Citation Index Expanded, Latin American Caribbean Health Sciences Literature, y Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature hasta marzo 2011. También se realizaron búsquedas de resúmenes

presentados en los congresos de la Asociación Americana de Diabetes y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, contacto con los autores de estudios relevantes y compañías farmacéuticas, búsquedas manuales en las listas de referencias de los ensayos incluidos y lectura de la página web de la Food and Drug

Administration.

Dos autores independientes seleccionaron los títulos y los resúmenes de los ensayos clínicos aleatorios que compararon metformina e insulina con la insulina sola (con o sin placebo) en pacientes con DM, mayores de 18 años, y con un período de intervención de al menos doce semanas. Se incluyeron ensayos independientemente del idioma, estado de la publicación, resultados predefinidos, intervenciones antidiabéticas usadas antes de la aleatorización y se informaron los resultados.

Se incluyeron 26 ensayos aleatorizados con 2,286 participantes, de los cuales 23 ensayos con 2,117

participantes que podrían proporcionar los datos. Todos los ensayos tuvieron riesgo alto de sesgo. Los datos eran escasos para los resultados correspondientes a los pacientes.

La metformina más la insulina en comparación con la insulina sola no afectó significativamente la mortalidad por cualquier causa (riesgo relativo: 1.30, 95% intervalo de confianza 0.57 a 2.99) o la mortalidad cardiovascular (1.70, 0.35 a 8.30). El análisis secuencial de los ensayos mostró que se necesitan más pruebas antes de obtener conclusiones fiables en relación con estos resultados. En un modelo de efecto fijo, pero no en otro de efectos aleatorios, la hipoglucemia grave fue significativamente más frecuente con

la metformina más la insulina que con la insulina sola (2.83, 1.17 a 6.86). En un modelo de efectos aleatorios, la metformina más la insulina resultaba en reducción de HbA1c, de aumento de peso y de la dosis de insulina, en comparación con la insulina sola; los análisis secuenciales de los ensayos mostraron evidencia suficiente para una reducción de la HbA1c del 0,5%, menor ganancia de peso de 1 kg, y menor dosis de insulina de 5 U / día.

En conclusión, no hubo evidencia aunque sí una tendencia a la mejora de decesos por cualquier causa o la mortalidad cardiovascular con metformina e insulina, en comparación con la insulina sola en DM.

## Aumento de Colesterol HDL No Disminuye Riesgo de Infarto

Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic MI, Jensen MK, et al. **Study Casts Doubt on Protective Effects of Raising HDL**

**Cholesterol Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study.** *The Lancet*, Early Online Publication, 17 May 2012 doi:10.1016/S0140-6736(12)60312-2

El colesterol HDL alto en plasma está asociado con un menor riesgo de infarto de miocardio, pero si esta asociación es causal no está clara. Aprovechando el hecho de que los genotipos se asignan al azar en la meiosis, son independientes de los factores de confusión no genéticos, y que no se modifican por los procesos de la enfermedad, la asignación al azar mendeliana se puede utilizar para probar la hipótesis de que la asociación de un marcador biológico en plasma con la enfermedad es causal.

Se realizaron dos análisis de aleatorización mendeliana. En primer lugar, utilizaron como instrumento un polimorfismo de nucleótido único (SNP) en el gen de la lipasa endotelial (LIPG Asn396Ser) y probado este SNP en 20 estudios (20,913 casos de infarto de miocardio, 95,407 controles). En segundo lugar, usaron como instrumento una puntuación genética que consiste en 14 SNPs comunes que están exclusivamente asociados con el colesterol HDL y probada esta puntuación en hasta 12,482 casos de infarto de miocardio y 41,331 controles. Como un control positivo, también probaron una puntuación genética de 13 SNPs comunes exclusivamente asociados con el colesterol LDL.

Los portadores del alelo LIPG 396Ser (frecuencia de 2.6%) tenían mayor nivel de colesterol HDL (0.14 mmol / L mayor,  $p = 8 \times 10^{-13}$ ), pero los

mismos niveles de otros lípidos y factores de riesgo no lipídicos para infarto de miocardio en comparación con los no portadores. Esta diferencia en el colesterol HDL se esperaba que disminuya el riesgo de infarto de miocardio en un 13% (odds ratio [OR] 0.87, 95%: 0.84-0.91). Sin embargo, se ha observado que el alelo 396Ser no estaba asociado con el riesgo de infarto de miocardio (o 0.99, IC 95%: 0.88-1.11,  $p = 0.85$ ). A partir de la epidemiología observacional, un incremento de 1 DE en el colesterol HDL estaba asociado con un riesgo menor de infarto de miocardio (OR 0.62, IC 95%: 0.58-0.66). Sin embargo, un incremento de 1 DE en el colesterol HDL, debido a la puntuación genética no estuvo asociado con riesgo de infarto de miocardio (OR 0.93, 95%: 0.68-1.26,  $p = 0.63$ ). Para el colesterol LDL, la estimación de la epidemiología observacional (1 DE de incremento en el colesterol LDL asociado a OR 1.54, IC 95%: 1.45-1.63) era concordante con la puntuación genética (OR 2.13, 95% IC: 1.69-2.69,  $p = 2 \times 10^{-10}$ ).

En conclusión, algunos de los mecanismos genéticos que aumentan el colesterol HDL en plasma no parecen reducir el riesgo de infarto de miocardio. Estos datos se oponen al concepto de que el aumento del colesterol HDL en plasma de manera uniforme se traducirá en reducciones en el riesgo de infarto de miocardio.

## Meta-Análisis: Personas de Riesgo Bajo Deben ser Tratadas con Estatinas

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. **The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.** *The Lancet*, Early Online Publication, 17 May 2012 doi:10.1016/S0140-6736(12) 60367-5

Las estatinas reducen el colesterol LDL y previenen eventos vasculares, pero sus efectos netos en las personas con riesgo bajo de fenómenos vasculares siguen siendo inciertos.

Este meta-análisis incluyó datos individuales de los participantes procedentes de 22 ensayos de estatinas en comparación con el control ( $n = 134,537$ , la diferencia media de colesterol LDL 1,08 mmol / L; mediana de seguimiento 4,8 años) y cinco ensayos de más versus menos estatina ( $n = 39,612$ , la diferencia 0.51 mmol / L; 5,1 años). Los principales fenómenos vasculares fueron eventos coronarios mayores (es decir, infarto de miocardio no fatal o muerte coronaria), ictus, o revascularizaciones coronarias. Los participantes fueron divididos en cinco categorías de referencia, riesgo de evento vascular importante a 5 años sobre terapia de control (sin estatina o baja intensidad de estatinas) (<5%,  $\geq 5\%$  a <10%,  $\geq 10\%$  a <20%,  $\geq 20\%$  a <30%,  $\geq 30\%$ ), en cada uno, se estimó la razón de tasas (RR) por 1,0 mmol / L de reducción de C- LDL.

La reducción del colesterol LDL con estatinas redujo el riesgo de eventos vasculares mayores (RR 0.79, IC 95% 0.77-0.81, por 1.0 mmol / L de reducción), en gran medida independiente de la edad, el sexo, C-LDL basal o enfermedad vascular previa, así como de mortalidad vascular y por cualquier causa.

La reducción proporcional de eventos vasculares mayores fue al menos tan grande en las dos categorías de riesgo más bajas como en las categorías de mayor riesgo (RR por 1,0 mmol / L de reducción desde aquel más bajo al más alto: 0,62 [IC del 99% 0.47-0.81], 0,69 [IC del 99% 0.60-0.79], 0,79 [IC del 99% 0.74-0.85], 0,81 [IC del 99% 0.77-0.86] y 0,79 [IC del 99% 0.74-0.84]; tendencia  $p = 0.04$ ), lo que refleja una reducción significativa de estas dos categorías de riesgo más bajo en eventos coronarios mayores (RR 0.57, IC del 99% 0.36-0.89,  $p = 0.0012$  y 0.61, IC del 99% 0.50-0.74,  $p < 0,0001$ ) y en revascularizaciones coronarias (RR 0.52, IC del 99% 0.35 -0,75 y 0,63, IC del 99% 0.51-0.79; ambos  $p < 0,0001$ ). Para el accidente cerebrovascular, la reducción del riesgo en los participantes con riesgo a 5 años de eventos vasculares mayores por debajo del 10% (RR por 1,0 mmol / L de reducción de C-LDL 0,76, IC del 99% 0.61-0.95,  $p = 0,0012$ ) fue también similar al visto en categorías de riesgo mayor (tendencia  $p = 0,3$ ). En los participantes sin historia de enfermedad vascular, las estatinas reducen los riesgos de mortalidad vascular (RR por 1,0 mmol / L de disminución de C- LDL 0.85, IC 95% 0.77-0.95) y por cualquier causa (RR 0.91, IC 95% 0.85-0.97), y las reducciones proporcionales fueron similares al riesgo inicial. No hubo evidencia de que la reducción del C-LDL con estatinas incremente la incidencia de cáncer

(RR por 1.0 mmol / L de disminución de C-LDL 1.00, IC 95% 0.96-1.04), la mortalidad por cáncer (RR 0,99, IC 95%: 0.93 a 1.06), u otra ajena a la vascular.

En los individuos con riesgo a 5 años de eventos vasculares mayores por debajo del 10%, cada reducción de 1 mmol / L en el colesterol LDL produjo una disminución absoluta en los eventos vasculares mayores de alrededor de 11 por 1,000 en 5 años. Este beneficio supera con creces los riesgos conocidos de la terapia con estatinas. Según las guías actuales, estas personas normalmente no se consideran aptas para terapia de disminución de C-LDL con estatinas. El presente informe sugiere que estas guías podrían tener que ser reconsideradas.



# European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (versión 2012)

The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)

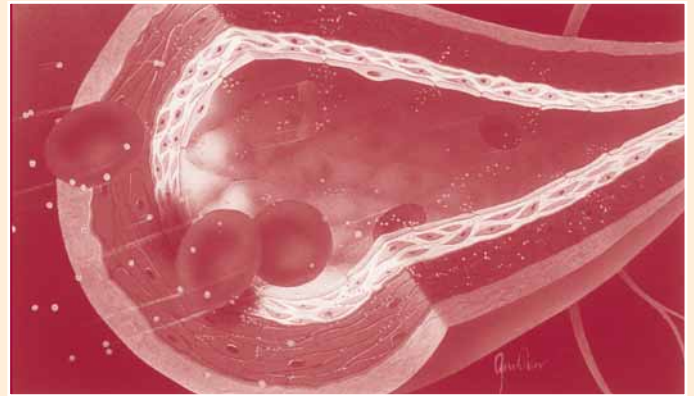
Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)†

## Por qué es necesaria la prevención de enfermedades cardiovasculares?

### Mensajes claves

- La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica, especialmente la enfermedad cardíaca coronaria (ECC), sigue siendo la principal causa de muerte prematura en todo el mundo
- La ECV afecta tanto a varones y mujeres; en Europa de todas las muertes que se producen antes de la edad de 75 años, el 42% se deben a ECV en las mujeres y el 38% en los varones.
- La mortalidad por ECV está cambiando, con la disminución de tasas estandarizadas por edad en la mayoría de los países europeos, pero siguen siendo elevadas en Europa del Este.
- Trabajos de prevención: 50% de las reducciones observadas en la mortalidad por ECC se relacionan con los cambios en los factores de riesgo y el 40% con la mejora en los tratamientos.
- Los esfuerzos de prevención deben ser de por vida, desde el nacimiento (si no antes) hasta la vejez
- Las estrategias preventivas de población y de gente de alto riesgo deben ser complementarias; un enfoque limitado a personas de alto riesgo será menos eficaz y los programas de educación sobre población siguen siendo necesarios.

- A pesar de las brechas en nuestro conocimiento, existe una evidencia amplia para justificar esfuerzos intensivos de salud pública y de prevención individual.
- Todavía hay un sustancial margen de mejora en el control de los factores de riesgo, incluso en individuos con un compromiso muy alto.



## Nuevas Advertencias a los Medicamentos que Contienen Aliskiren

[Posted 04/20/2012]

La FDA anunció recientemente que la droga anti-hipertensiva aliskiren no debe ser co-administrada con inhibidores ECA (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II) en pacientes con diabetes ya que puede aumentar los riesgos de insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia. Las etiquetas de todos los medicamentos que contienen aliskiren deberán actualizarse señalando esta contraindicación.

Además, las nuevas etiquetas deberán advertir acerca del uso de aliskiren con los IECA o los ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (filtración glomerular <60 mL/min).

Estos cambios se deben a los resultados preliminares del ensayo ALTITUD, estudio controlado con placebo, en el que la co-administración de los fármacos estaba asociada con mayor riesgo de insuficiencia renal, hipotensión e hiperpotasemia. Los datos también sugieren “un ligero exceso de eventos cardiovasculares” con aliskiren.

Los siguientes medicamentos de marca contienen aliskiren:

- Amtumide (aliskiren hemifumarato, amlodipina besilato e hidroclorotiazida)
- Tekturna (aliskiren hemifumarato)

- Tekturna HCT (aliskiren hemifumarato e hidroclorotiazida)
- Tekamlo (aliskiren hemifumarato y amlodipina besilato)
- Valturna (aliskiren hemifumarato y valsartan).

## La Azitromicina Asociada con Muerte Cardiovascular

Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, y Stein CM. *Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med* 2012; 366:1881-1890

Aunque varios antibióticos macrólidos son proarrítmicos y se asocian con un riesgo aumentado de muerte cardíaca súbita, la azitromicina se cree que tiene un mínimo de cardiotoxicidad. Sin embargo, los informes publicados de las arritmias sugieren que la azitromicina puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular (CV).

Estudiaron una cohorte de Medicaid de Tennessee diseñada para detectar un riesgo mayor de muerte relacionada con efectos cardíacos a corto plazo de los medicamentos, con exclusión de los pacientes con enfermedades graves no cardiovasculares. La cohorte incluyó a los pacientes que tomaron la azitromicina (347,795 recetas), personas que no tomaron antibióticos (1,391,180 períodos de control), y los pacientes que tomaban amoxicilina (1,348,672 recetas), ciprofloxacina (264,626 recetas) o levofloxacina (193,906 recetas).

Durante 5 días de tratamiento, los pacientes tratados con azitromicina, en comparación con aquellos que no tomaron antibióticos, había un riesgo mayor de muerte CV (razón de riesgo 2.88, IC del 95% intervalo de confianza [IC]: 1.79 a 4.63,  $P < 0.001$ ) y la muerte por cualquier causa (razón de riesgo 1.85, IC 95%, 1.25 a 2.75,  $p = 0.002$ ). Los pacientes que tomaron amoxicilina no tuvieron un aumento en el riesgo de muerte durante este período. En relación a la amoxicilina, la azitromicina se asoció con un riesgo mayor de muerte CV (razón de riesgo 2.49, IC 95%, 1.38 a 4.50,  $p = 0.002$ ) y muerte

por cualquier causa (razón de riesgo 2.02, IC 95%, 1.24 a 3.30,  $p = 0.005$ ), con un estimado de 47 muertes cardiovasculares adicionales por 1 millón de tratamientos, los pacientes en el decil más alto de riesgo de enfermedad CV tenían un estimado de 245 muertes cardiovasculares adicionales por 1 millón de tratamientos. El riesgo de muerte CV fue significativamente mayor con azitromicina que con ciprofloxacina, pero no difieren significativamente de los de levofloxacina.

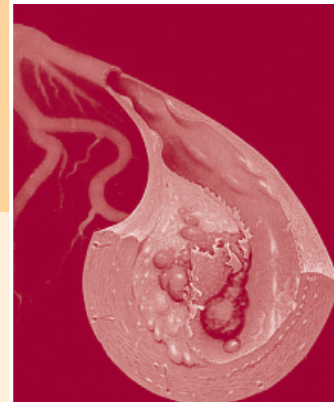
Durante 5 días de tratamiento con azitromicina, hubo un pequeño incremento absoluto en las muertes cardiovasculares, que fue más pronunciada entre los pacientes con riesgo elevado basal de enfermedad cardiovascular. (Financiado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre y la Agencia de Calidad Sanitaria y Centros de Investigación para la Educación e Investigaciones Terapéuticas).

**NOTA:** El 17 de mayo, la FDA emitió un comunicado declarando que la agencia comunicará cualquier nueva información a los profesionales de la salud una vez que se haya llevado a cabo una revisión de los resultados del estudio. Mientras tanto, la FDA dice que los pacientes que toman azitromicina no deben dejar de tomar su medicación sin antes consultar a su médico. Además, los profesionales de la salud “deben estar conscientes de la potencial prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas, cuando se prescriben o administran macrólidos”.



## Resúmenes de Presentaciones en el World Congress of Cardiology (WCC) (Dubai, 18 a 21 de abril 2012)

Circulation Published online April 15, 2012



0086

### Physical activity and exercise interventions for childhood obesity: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials

Claudia C. Cesa, Graciele Sbruzzi, Bruna Eibel, Sandra M. Barbiero, Rosemary D. O. Petkowicz, Renata D. V. Marques, Natassia B. Machado, William B. de Souza, Beatriz D. Schaun, Lucia C. Pellanda

**Introduction:** While obesity has an increasing impact in childhood health all over the world, the effectiveness of physical activity interventions in pediatric obesity remains unclear.

**Objectives:** To assess the effect of physical activity interventions to prevent or treat childhood obesity by

a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.

**Methods:** Data Sources: A search of online databases (Pub Med, EMBASE and Cochrane CENTRAL) and references of published studies (from inception until July 2011) was conducted, without language restriction. Study Selections: Eligible studies were randomized clinical trials (RCTs) en-

rolling children 6 to 12 years old which assessed the impact of physical activity interventions longer than 6 months on body mass index, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol and triglycerides. Data Extraction: Two reviewers independently carried out data extraction and quality assessment. Data Analysis: Calculations were performed using a random-effect model.

**Results:** Of 18,499 articles retrieved, 11 RCTs (11,560 patients) were included. Physical activity (10 comparisons; n 11,399 participants) altered: A) BMI by  $-0.03 \text{ kg/m}^2$  (95%CI  $-0.17, 0.10$ ; I<sup>2</sup> 0.0%) vs. no intervention, B) Systolic blood pressure (3 comparisons; n 1,846 participants) by  $-0.59 \text{ mmHg}$  (95%CI  $-2.29, 1.11$ ; I<sup>2</sup>71%); C) Diastolic blood pressure by  $-2.04 \text{ mmHg}$  (95% CI

$-2.04, -1.17$ ; I<sup>2</sup> 47%), D) TC (3 comparisons; n 1,508 participants) by  $0.93 \text{ mg/dL}$  (95%CI  $-8.31, 10.16$ ; I<sup>2</sup> 87%) and E) Triglycerides (3 comparisons; n 1,707 participants) by  $-1.17 \text{ mg/dL}$  (95%CI  $-4.20, 1.86$ ; I<sup>2</sup>20.8%).

**Conclusion:** Physical activity intervention programs longer than 6 months caused non significant reduction on BMI, systolic blood pressure and triglycerides and a statistical significant reduction on diastolic blood pressure when compared intervention group with control. All comparisons included low to moderate intensity physical activity. New approaches, including trials with greater exercise intensity and association of more comprehensive strategies are needed to improve these results.

0071

### Hypertension in Brazil: syndrome of high prevalence and low mortality

Fabício P. Machado, Estevão L. Figueiredo, Ricardo Simões, David Brasil, Roberto L. Marino, Walter Rabelo, Breno F. Bessa, Vinicius L. Carvalho, Igor P. Pinto

**Introduction:** Arterial hypertension (AH) has a high prevalence in Brazil (up 30% according to the VI Brazilian Guidelines of AH), accounting for a significant number of hospitalizations in all regions of the country. The prevalence was 35.8% in men and 30% in women. Among Latin American countries, the prevalence is similar, but differ in risk factors (Rev Chil Cardiol 2010; 29: 117–144).

**Objectives:** Cross-sectional study to examine and compare mortality from hypertension by sex, age and region of Brazil between the years 2008–2010 with other countries and the world.

**Methods:** Using data from a nationwide population-based registry (DATASUS), we analyzed the

variables year, region, age and sex based on the term “hypertension.”

**Results:** There were 101,084 hospitalizations in 2008, 96,574 and 102,308 in 2009, but mortality was respectively 1,609, 1,378 and 1,391. In the age group above 40 years, 88.70% of pop. affected, 2,214 women and 1,991 men had died in this period justified by the AH. The southeast region showed the largest absolute number of deaths (1,914), followed by northeast (1,519), south (278), north (354) and mid west (313). The absolute values of hospitalization and death presented in Brazil are similar to those found in other Latin Americans and Europeans. Hospitalization rates

are significantly higher with the deaths, which is due to death or other reasons for the degeneration heart disease itself. Usually death occurs from heart failure or renal-induced hypertension, and cardiac arrhythmias, acute pulmonary edema.

**Conclusion:** AH is a disease present worldwide, whose prevalence stands at 30% on average. Promotion of physical activity and improve to drugs tend to reduce the complications caused by the disease. The presence of AH on the death certificate is characterized by a lack of good information at the time of death more than the effective cause of death (NHLBI, 2009).



## A randomized preschool trial to promote cardiovascular health in Colombia: 12 month follow up

Jaime Céspedes, German Briceño, Michael Farkouh, Rajesh Vedanthan, Martha Leal, Rodolfo Dennis, Marilyn Hunn, Valentin Fuster

**Introduction:** School programs can be effective in reducing the burden of diseases associated with sedentary lifestyles. As part of a long-term research strategy we conducted an education a intervention in preschool facilities (PF) in an economically underprivileged community in Colombia.

**Objectives:** To assess changes in preschooler's knowledge, attitudes and habits (KAH) towards healthy eating and living an active lifestyle.

**Methods:** We conducted a cluster, randomized, controlled trial, and randomly assigned 14 PF in Colombia to a five month educational and playful intervention (7 PF) or to usual curriculum (7 PF). The intervention included classroom activities and use of printed material (books, posters, teacher's guides, games) and videos. A total of 1216 pre-

school children 3 to 5 years of age, 928 parents, and 120 teachers participated. A structured survey was used at baseline and end of study to evaluate changes in KAH. The authors a priori gave differential weights to KAH scores to compose a weighted total score (WTS). Change in children's WTS was the primary outcome and the secondary outcome was the change in parents and teachers' WTS. The control PF was provided with the intervention after the initial 5 month study ended. To assess longer term changes of the study population we again evaluated them 12 months after the intervention ended.

**Results:** Initially, children in the intervention group showed 10.9% increase in WTS compared to only 5.3% in controls. The absolute difference was 3.90 units ( $p < 0.001$ ), after adjustment for cluster,

sex, age and teachers educational level. Amongst parents, the equivalent statistics were 8.9% and 3.1% respectively, (adjusted difference 4.08 units;  $p < 0.001$ ) and amongst teachers 9.4% and 2.5%, (absolute difference 5.36 units;  $p < 0.06$ ). One year after, the intervened and control group children showed a significant increase in WTS, absolute difference of 6.38 units,  $p < 0.001$  and 10.3 units,  $p < 0.001$  respectively.

**Conclusion:** A preschool based intervention, aimed at changing KAH related to healthy diet and active lifestyle, is feasible, efficacious and sustainable up to one year in very young children, parents and teachers. Preschool programs are feasible, as they reach virtually all children at a relatively low cost with existing infrastructure.

## Prevalence and characteristics of obesity and its association to hypertension and other cardiovascular risk factors in South Serbia

Ivana Burazor, Nada Vukadinovic, Violeta Stefanovic, Mirko Burazor, Lazar Todorovic, Marko Lazovic, Nenad Burazor, Zoran Perisic, Predrag Cvetkovic

**Introduction:** Obesity is a medical condition in which excess body fat has accumulated to the extent that it may have an adverse effect on health, leading to reduced life expectancy and/or increased health problem

**Objectives:** To determine the prevalence of obesity and associated cardiovascular risk factors, specially hypertension in a population of South Serbia.

**Methods:** A cross sectional study was conducted in 137,442 persons who composed 6 different groups (criteria were the years of age). After randomization the total of 1051 persons were studied. Anthropometry, blood pressure, lipids, fasting glucose were measured. Subjects were categorized according to body mass index (BMI) and waist also. ECG, echo, both retinas funduscopy were performed. We calculated

the relative risk for coronary artery disease development. The relative risk was determined by European SCORE risk charts.

**Results:** We studied 515 males and 501 females. The prevalence of obesity adjusted for age and sex was 49%: 38% were overweight, 10% were obese and 1% was morbidly obese. There was no difference between persons who live in the city compared to those who live at villages (51.3% vs 45.7% n.s.) There was no significant difference regarding to sex (53.8% of males vs 46.2% of females,  $p = n.s.$ ) in the whole group, but younger males (up to 29, and between 29 and 39 years of age) were significantly obese compared to same aged females. In subgroups between 40 to 49 and 50 to 59 years of age the prevalence of obesity was not significantly different while in older years (60 to 69 and above 70) females significantly obese.

The prevalence of hypertension was 25%. Waist to hip ratio in this subgroup was linearly related to years of age. 33% of hypertensive females had normal fat distribution, 63% gynoid, 3% android and 1% the third type. Android type of obesity was noted in 49% of hypertensive males. Changes in fundus were noted in 40% of patients, 24% had left ventricle hypertrophy, high cholesterol was present in the majority of 90%, 52% had high triglycerides levels. The European SCORE risk in 10 years period was as follows: 40% had medium risk, 35% moderate and 25% high.

**Conclusion:** The obesity is highly present in this sample, and its association with hypertension and European SCORE risk indicated that intensive interventions are needed to reduce the cardiovascular risk.

## Comparison between two highly effective lipid-lowering therapies on markers of cholesterol synthesis and absorption

Soraia H. Kasmás, Maria C. Izar, Carolina N. Franca, Silvia C. Ramos, Flavio T. Moreira, Tatiana Helfenstein, Rui M. Pova, Maria T. Bombig, Francisco A. Fonseca

**Introduction:** Highly effective statin therapy is related to marked reduction on cardiovascular events. However, the impact of similar LDL-cholesterol levels achieved by combined lipid-lowering therapy on cardiovascular disease remains controversial.

**Objectives:** Our study aimed to compare the effects of two equally effective lipid-lowering strategies on markers of cholesterol synthesis and absorption.

**Methods:** A prospective, open-label, randomized, parallel design study, with blinded endpoints, included 116 subjects. The effects of rosuvastatin 40 mg or the combination of simvastatin 40 mg with ezetimibe 10 mg, given daily for 12 weeks

were compared on two markers of cholesterol absorption (campesterol and  $\beta$ -sitosterol) and one marker of endogenous cholesterol synthesis (desmosterol).

**Results:** Both therapies similarly decreased total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B ( $p < 0.0001$  vs. baseline), increased apolipoprotein A1 ( $p = 0.02$  vs. baseline), and did not modify HDL-cholesterol. However, treatment with simvastatin plus ezetimibe increased desmosterol ( $p = 0.01$  vs. baseline), and decreased campesterol and  $\beta$ -sitosterol plasma levels ( $p < 0.0001$  for both vs. baseline). When compared with rosuvastatin, those subjects treated with simvastatin plus ezetimibe also presented

higher levels of desmosterol ( $p = 0.007$ ) and lower levels for campesterol and  $\beta$ -sitosterol ( $p < 0.0001$  for both). Simvastatin plus ezetimibe decreased campesterol/desmosterol and  $\beta$ -sitosterol/desmosterol ratios at the end of study ( $p < 0.0001$  vs. baseline for both), and these ratios were not modified by treatment with rosuvastatin.

**Conclusion:** When combined with ezetimibe, simvastatin was insufficient to avert the increase in endogenous cholesterol synthesis. Differences in cholesterol homeostasis between these strategies may account for some unexpected results of the combined therapy on cardiovascular disease prevention.

## Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials

Yousef Shahin, Junaid A. Khan, Ian Chetter

**Introduction:** Arterial stiffness assessed by measuring aortic pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx) is increasingly recognised as a surrogate predictor of cardiovascular risk. Increased arterial stiffness is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality.

**Objectives:** We conducted a meta-analysis to investigate angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) effect on arterial stiffness in comparison to placebo or no treatment and to other antihypertensive agents.

**Methods:** The medical literature was searched on randomised controlled trials (RCTs) which assessed the effect of ACEIs on arterial stiffness. Data from included RCTs were pooled with use of fixed and random effects meta-analysis of the weighted mean change differences between the

comparator groups. Heterogeneity across studies was assessed with the I<sup>2</sup> statistic.

**Results:** In 5 trials including 469 patients, treatment with ACEIs (n=227) versus placebo (n=216) significantly reduced PWV (pooled mean change difference -1.69, 95% C.I. -2.05, -1.33, p <0.00001 with insignificant heterogeneity). In 9 trials which included 378 patients, treatment with ACEIs (n=178) insignificantly reduced PWV when compared with other antihypertensives (ARBs, CCBs,  $\beta$ -blockers and diuretics) (n=220) (pooled mean change difference -0.34, 95% C.I. -0.76, 0.09, P=0.12, I<sup>2</sup>=0%). ACEIs effect on radial AIx in comparison to placebo was assessed in 6 trials. Treatment with ACEIs significantly reduced AIx (pooled mean change difference -3.79%, 95% C.I. -5.99, -1.60, p=0.0007, I<sup>2</sup>= 88%, p for heterogeneity <0.00001). In 6 trials, treatment with ACEIs significantly reduced Aix when compared

with other antihypertensives (pooled mean change difference -3.81%, 95% C.I. -6.0, -1.61, p= 0.0007, I<sup>2</sup>=25%, p for heterogeneity=0.19). Mean BP differences between baseline and end of treatment did not predict the treatment (ACEI) induced changes in PWV (Systolic BP, n=12, beta= -0.13, p=0.17 and diastolic BP, n=12, beta= 0.37, p=0.3) and changes in AIx (Systolic BP, n=7, beta= -1.3, p=0.18 and diastolic BP, n=6, beta=1.05, p=0.1).

**Conclusion:** This study shows that ACEIs reduce PWV and AIx which are markers of arterial stiffness in patients with different pathological conditions. However, it is not clear whether ACEIs are superior to other antihypertensive agents in their effect on arterial stiffness. The ability of ACEIs to reduce arterial stiffness seems to be independent of its ability to reduce BP.

## Calcium supplementation reducing risk of hypertensive disorders complicating pregnancy: a meta analysis of multi-center RCTs

Libin An, Wentao Li, Shuhong Xie, Jing Xu

**Introduction:** Hypertensive disorder complicating pregnancy is one of the leading causes of maternal mortality and morbidity. Studies have shown calcium supplementation during pregnancy may reduce the risk of hypertension, and may help to prevent preterm birth and fetal growth restriction. Studies on the effects of calcium supplementation during pregnancy have been developed worldwide. Some system review and meta analysis have carried through by some researchers, but there was no report of meta analysis about multicenter RCTs.

**Objectives:** Assess the effects of calcium supplementation during pregnancy on hypertensive disorders of pregnancy and related maternal and child outcomes by meta analysis about multicenter randomized trials.

**Methods:** Search strategy: We searched PubMed/Elsevier ScienceSCI (1991–2011). Multicenter

randomized trials about calcium supplementation during pregnancy on hypertensive disorders of pregnancy and related maternal and child outcomes. Selection criteria: Nulliparous women without hypertension, diabetes mellitus or renal disease. Multicenter randomized trials comparing at least 1.0 g daily of calcium supplementation during pregnancy with placebo. Data collection and analysis: We assessed eligibility and trial quality by 3 researchers, extracted and double-entered data.

**Results:** We included 4 studies of good quality (involving 14,537 women). The risk of hypertension was reduced in calcium group (4 trials: risk ratio (RR) 0.91, 95% confidence interval (CI) 0.84 to 0.99). There was no reduction in the average risk of severe gestational hypertension associated with calcium supplementation (3 trials: risk ratio (RR) 0.81, 95% confidence interval (CI) 0.60 to

1.09). The average risk of preeclampsia was not reduced in the calcium group (4 trials: risk ratio (RR) 0.90, 95% confidence interval (CI) 0.79 to 1.04). There was no overall effect on the risk of severe preeclampsia between two groups (3 trials: risk ratio (RR) 0.80, 95% confidence interval (CI) 0.60 to 1.05). The average risk of preterm birth was not reduced in the calcium group overall (4 trials: risk ratio (RR) 0.95, 95% confidence interval (CI) 0.86 to 1.05). There was no overall effect on the risk of low birth-weight (2 trials: risk ratio (RR) 0.87, 95% confidence interval (CI) 0.73 to 1.05).

**Conclusion:** Calcium supplementation appears to reduce the risk of pregnancy induced hypertension, but not reduce the risk of severe gestational hypertension, preeclampsia, severe preeclampsia, preterm birth and low birth-weight.

## Prevalence of cardiovascular risk factors in a population doing exercise

Soraya Kerbage, Cristina Barrios, Jorge Sierralta, Juan Silva, Ignacio de Urquiza, Arnaldo Angelino, Miriam di Loretto

**Introduction:** It is known that physical exercise has a positive impact on the correction of risk factors and therefore in the prevention of cardiovascular disease. It is necessary to emphasize in education programs for the community, in this aspect nursing intervention is essential.

**Objectives:** To learn about the prevalence of cardiovascular risk factors (CVRF) in people attending an outdoor event held on Sunday 20th, March, 2011 at the Rosedal in Palermo, organized by the Undersecretariat of Sports of the Government of Buenos Aires within the framework of the "Doing exercise" program.

**Methods:** The nursing staff of the Educational Program for Prevention and Cardiovascular and

Pulmonary Rehabilitation designed a survey about CVRFs to collect data provided by the individuals attending the event. Nursing interventions included the following: surveys, exhaled carbon monoxide (CO) measurements, anthropometric measurements and vital signs recording. After each survey and measurement, the nursing staff gave educational recommendations as deemed convenient. Special emphasis was made on a sedentary lifestyle since it has been proven that regular exercise helps control risk factors (smoking, obesity, stress, etc). Finally, printed material about general prevention was given out.

**Results:** 120 persons were interviewed (females 67%, males 33%, age range 13–82 years. Seventy eight percent of the population walks; 40% more

than three times a week. Sixty five percent does exercise regularly; the most popular activities being aerobics, gym, cycling, yoga, swimming, tango and salsa dancing. Eighty eight per cent pointed out that fruit and vegetables were included in their diet. Forty four per cent had a BMI over 25. Forty two per cent had hypertension (controlled hypertension). Sixteen per cent smoked, and the CO measurement evidenced that 20% were heavy smokers (CO between 16 and 25).

**Conclusion:** Hypertension, smoking and a BMI over 25 were observed even in a population doing aerobic exercise, which shows that an effort must be made to create awareness in terms of education to modify all cardiovascular risk factors.

## Prehypertension, risk factors clustering and subclinical inflammation among Brazilian adults

Antonio Laurinavicius, Fernando C. Nary, Raquel D. Conceicao, José M. Carvalho, Raul D. Santos

**Introduction:** Hypertension represents a strong and independent risk factor for cardiovascular disease. The term prehypertension has been introduced to identify subjects with systolic blood pressure (SBP) levels of 120 to 140 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) levels of 80 to 90 mm Hg. However, although recognized as a step to hypertensive state, there still controversy about clinical significance and optimal approach of prehypertension as a clinical condition.

**Objectives:** To assess metabolic and cardiovascular profile of prehypertensive individuals, specially evaluating the association between prehypertension and C-reactive protein (hs-CRP) levels.

**Methods:** A total of 11,011 Brazilian adults (mean age: 43 years; 22% female), undergoing a check-up protocol during the years 2006 to 2009, were

categorized into three groups: normotensive (<120 x 80 mmHg), prehypertensive (>120 x 80 mmHg but <140 x 90 mmHg) and hypertensive (>140 x 90 mmHg or prior diagnosis of hypertension). We assessed metabolic and cardiovascular profile of each group.

**Results:** Prevalence of normotension, prehypertension and hypertension was 27.9%, 53.9% and 18.2%, respectively. When compared with normotensive subjects, prehypertensive individuals were older (mean age: 42.7 vs 40 years;  $p < 0.001$ ); had higher Body Mass Index (BMI) (mean: 26.7 vs 24;  $p < 0.001$ ); higher plasma triglycerides levels (mean: 139 vs 108 mg/dL;  $p < 0.001$ ); higher LDL-cholesterol levels (mean: 128 vs 117 mg/dL;  $p < 0.001$ ); higher gamma-glutamyl transpeptidase levels (mean: 38 vs 29 mg/dL;  $p < 0.001$ ) and lower HDL-cholesterol levels (mean: 46.7 vs 52.7 mg/dL;  $p < 0.001$ ). Prehypertensive subjects were more

likely to have impaired fasting glucose: OR 1.69 (95% CI 1.39–2.04); overweight (BMI >25): OR 2.48 (95% CI 2.24–2.74); hepatic steatosis: OR 2.23 (95% CI 1.97–2.53); metabolic syndrome: OR 3.05 (CI 2.67–3.49); and C-reactive protein (hs-CRP) levels above 2 mg/L: OR 1.52 (95% CI 1.35–1.71). We observed an increase in hs-CRP levels by 0.018 mg/L for each increase of 1 mmHg in SBP and by 0.025 mg/L for each increase of 1 mmHg in DBP.

**Conclusion:** Prehypertension is associated with increased prevalence of cardiovascular risk factors, identifying a group of higher cardiovascular risk which represents a large portion of the population. Identification and systematic approach of prehypertensive individuals should be part of routine cardiovascular assessment.

## Effectiveness evaluation of a school program for obesity prevention

Robespierre Q. D. C. Ribeiro

**Introduction:** Due to rapid lifestyle changes in Brazil, we are now facing a childhood obesity epidemics. There is a need for effective programs to address this problem.

**Objectives:** Adoption of healthy lifestyles by school children, through achieve health literacy, increase physical activity, decrease sedentary behaviors, reduce fatty food consumption, increase fruits and vegetables consumption.

**Methods:** Cohort multi-component health promotion intervention study, with 9 intervention of interest (TAKE 10!) and 8 comparative intervention control (Shake It Up Kids) Brazilian schools for matched comparison to determine its impact on outcomes assessed longitudinally in a cohort of

2,038 children using pre-intervention (April 2009) and follow-up (November 2009) children survey on transtheoretical stage of behavior changing evaluation.

**Results:** Analyzing only the preparation and action stages, there was respectively a 54.33 and 25.31; 17.15 and 64.06; 91.97; 29.12 and 50.89; 4.65 and 14.38 percent increase in TAKE 10! Program children numbers in these stages at post-intervention compared to pre-intervention ( $P < 0.001$ ), for fatty foods consumption, consumption of fruits & vegetables, physical activity, sedentary habits behavior related to TV / DVD screen time, sedentary habits behavior related to computer / games screen time, respectively. This suggests a strong intervention

instrument content of cognitive experiential and behavior processes of self-reevaluation and social-liberation, and also behavior processes of self-liberation, helping relationship, contingency management and counter conditioning. Analyzing only the precontemplation and contemplation stages, we found similar numbers, suggesting a strong intervention instrument content of cognitive-experiential processes of Consciousness Raising, Dramatic Relief, Environment-Reevaluation.

**Conclusion:** The TIRE 10! program stimulated children forward movement through eating and physical behavior stages, providing them with processes that facilitate healthy lifestyle choices, potentially reducing children obesity prevalence.

## From guideline to clinical practice - reinforced primary care at high-risk patients

Mircea Iurciuc, Dan Gaita, Stela Iurciuc, Claudiu Avram<sup>4</sup>, Laura Craciun, Adina Avram

**Introduction:** The results from Euroaspire III Primary Care Romania has showed an increased prevalence of unhealthy lifestyle and inappropriate use of cardioprotective medication.

**Objectives:** The main objective of this study is to raise the standard of preventive cardiology through more lifestyle intervention, good control of cardiovascular risk factors and optimal use of prophylactic drug therapies in order to reduce the risk of developing cardiovascular disease in high risk individuals. One key point in the protocol is to assess the efficiency of treatment in EuroAspire III patients through optimizing the medication according to current guidelines, so that every patient receives the appropriate cardiovascular prevention treatment

**Methods:** We conduct a prospective study of 18 months on 325 patients; 55.9+8.7 years old, 38.2% males, who took part in EuroAspire III

Primary Care. They were identified by their drug treatment: antihypertensive drug therapy and/or; lipid-lowering drug therapy and/or; diabetes therapies. The primary care physicians were trained by an interdisciplinary team to reinforce lifestyle changes (European Prevention Guideline) and to optimize medication according to each patient. So, we define the "coaching model of primary care" as 3 consecutive patient visits (every 6 months) to the primary care physician offices, consisting in lifestyle advice and medical recommendation update.

**Results:** The weight has decreased from 78.78+16 to 75+15.03 kg ( $p < 0.018$ ); the body mass index has decreased from 28.64+5.3 to 27.87+4.89 ( $p < 0.054$ ); the male's waist circumference (cm) has decreased from 100.2+10.9 to 98.89+11.3 ( $p < 0.353$ ) the women's waist circumference (cm) has decreased from 93.75+13.6 to

91.71+12.57 ( $p < 0.119$ ); the total cholesterol (mg/dl) has decreased from 214.39+44.17 to 203.8+42.26 ( $p < 0.001$ ) the LDL cholesterol (mg/dl) has decreased from 127.78+37.51 to 118.5+35.51 ( $p < 0.001$ ); the systolic blood pressure (BP/mmHg) has decreased from 146.10+16.18 to 139.30+13.35 ( $p < 0.031$ ), the diastolic BP has decreased from 84.94+10.70 to 78.43+9.18 ( $p < 0.012$ ). The number of patients who reached the target for total cholesterol has increased from 60 to 198. The number of patients who reached the target for LDL cholesterol has increased from 32 to 160.

**Conclusion:** Our results show the importance of lifestyle changes through the multidisciplinary intervention on this kind of high risk patients. The empowerment in primary care practice is the key of long term patients risk reduction.



## Resúmenes Presentados en el ASH - Hypertension Annual Scientific Meeting (Nueva York, 19 a 21 de mayo de 2012)

May 2012 Abstract Supplement *The Journal of Clinical Hypertension*

### Controlled-release phentermine/topiramate (PHEN/TPM CR) reduces weight resulting in improved blood pressure (BP) and decreased progression from prehypertension (PreHTN) to hypertension (HTN)

Gupta, A K, Oparil S, Bowden C H.

HTN and obesity are recognized risk factors for cardiovascular disease (CVD). Overweight/obese subjects with PreHTN (defined by JNC7; systolic BP [SBP] 120–139 mm Hg and/or diastolic BP [DBP] 80–89 mm Hg) are at increased risk of developing HTN and eventually CVD.

Data from 2 Phase 3 studies (CONQUER, EQUIP) were pooled to determine the effect of PHEN/TPM CR on BP through 56 weeks. This posthoc analysis evaluated subjects with PreHTN without diabetes at baseline (33%; n = 1,085). Subjects with PreHTN were randomized to placebo (PBO; n = 417), PHEN 3.75 mg/TPM CR 23 mg (3.75/23; n = 134), PHEN 7.5 mg/TPM CR 46 mg (7.5/46; n = 80), or PHEN 15 mg/TPM CR 92 mg (15/92; n = 454).

After 56 weeks, subjects with PreHTN receiving PHEN/TPM CR experienced significantly greater improvements in SBP ( $P < .05$  vs PBO; Table). Higher percentages of subjects achieved normotension and lower percentages of subjects progressed to HTN ( $P < .05$  vs PBO; Table), with slightly greater medication use in placebo ( $P=NS$ ). Subjects with PreHTN receiving PHEN/TPM CR had greater weight loss (WL) than subjects receiving PBO: least-squares (LS) mean percent WL was -1.4%, -5.1%, -8.2%, and -11.2% for PBO, 3.75/23, 7.5/46, and 15/92, respectively ( $P < .0001$  vs PBO, all comparisons). Similarly, significantly more subjects with PreHTN receiving PHEN/TPM CR achieved  $\geq 10\%$  WL than subjects receiving PBO ( $P \leq .0001$ ). Rates of discontinuation due to adverse events experienced by subjects with PreHTN were 9.7%,

15.1%, 6.0%, and 16.7% for PBO, 3.75/23, 7.5/46, and 15/92, respectively. More subjects in the PHEN/TPM CR groups than in the PBO group completed the study on drug.

In overweight/obese subjects with PreHTN, WL due to treatment with PHEN/TPM CR was associated with improvements in BP and significant reduction in progression to HTN over 1 year, potentially decreasing risk of future CVD.

PHEN/TPM CR Effects on BP in subjects with PreHTN at week 56 (ITT-LOCF)

|                                    | PBO     | PHEN/TPM CR |       |       |
|------------------------------------|---------|-------------|-------|-------|
|                                    | 3.75/23 | 7.5/46      | 15/92 |       |
| Baseline BP, mm Hg                 |         |             |       |       |
| SBP                                | 126.5   | 126.0       | 126.2 | 125.6 |
| DBP                                | 79.8    | 80.3        | 80.2  | 79.9  |
| LS mean change BP, mm Hg           |         |             |       |       |
| SBP                                | -1.9    | -5.3*       | -4.7* | -5.7† |
| DBP                                | -2.1    | -1.8        | -0.6  | -2.8  |
| Subjects achieving normotension, % | 29.0    | 38.1*       | 35.0* | 37.9* |
| Subjects progressing to HTN, %     | 18.5    | 9.7*        | 11.3* | 9.7*  |

\* $P < .05$ , † $P < .0001$  vs PBO

### Olmesartan medoxomil (OM)/amlodipina besylate (AML)/hydrochlorothiazide (HCTZ) in participants with diabetes and severe hypertension

Chrysant SG, Oparil S, Izzo J L, Kereiakes D J, Melino M, Lee J, Fernandez V

In a post hoc analysis of the TRINITY study, the efficacy/safety of co-administered OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg vs the corresponding dual combinations (OM/AML, OM/HCTZ, AML/HCTZ) was evaluated in participants (pts) with diabetes and severe hypertension (HTN).

The phase 3, multicenter, parallel-group, double-blind TRINITY study evaluated the efficacy/safety of OM/AML/HCTZ in 2,492 pts with moderate to severe HTN stratified by age, race, and diabetes status. After pts received dual-combination treatment, OM/AML/HCTZ was initiated in a subset of pts from each dual-combination group at wk 4 and continued until wk 12. SeBP reductions

from baseline at wk 12 were assessed for diabetes and non-diabetes pts with severe HTN (SBP  $\geq 180$  or DBP  $\geq 110$  mm Hg at baseline). Overall, ~15% of pts had diabetes and ~25% of pts had severe HTN. OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg resulted in greater mean reductions in SeBP vs the dual-combinations for both diabetes and non-diabetes pts with severe HTN. The incidence of treatment-emergent AEs was comparable in the diabetes and non-diabetes groups; most AEs were mild or moderate in severity.

OM/AML/HCTZ resulted in greater BP reductions in these groups compared with the dual-combinations and was well tolerated.

Table. Mean SeBP reductions at week 12 in pts with severe hypertension

|                        | Diabetes Pts            |                 |                  |                   | Non-diabetes Pts        |                 |                  |                   |
|------------------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
|                        | OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg | OM 40/AML 10 mg | OM 40/HCTZ 25 mg | AML 10/HCTZ 25 mg | OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg | OM 40/AML 10 mg | OM 40/HCTZ 25 mg | AML 10/HCTZ 25 mg |
| n (Total)              | 96                      | 100             | 99               | 92                | 531                     | 528             | 538              | 508               |
| Pts with severe HTN, n | 26                      | 28              | 27               | 28                | 110                     | 132             | 133              | 140               |
| Baseline BP            | 191.1/100.7             | 188.0/101.2     | 191.9/101.5      | 185.0/102.9       | 183.7/107.6             | 181.9/108.2     | 186.4/107.8      | 184.5/107.4       |
| Change in BP           | -44.8/19.6              | -34.9/17.3      | -30.1/12.0       | -35.6/15.2        | -48.1/24.5              | -38.4/20.6      | -37.9/18.4       | -37.1/18.1        |

BP values are mean, mm Hg.

# TRINITY: long-term efficacy and safety of olmesartan medoxomil/amlodipine besylate/hydrochlorothiazide by ethnicity

Izzo J L, Kereiakes, DJ, Chrysant SG, Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V

In a pre-specified subgroup analysis of the TRINITY study, the long-term efficacy and safety of OM/AML/HCTZ were evaluated in Hispanic/Latino (n = 309; 14.6%) and non-Hispanic/Latino (n = 1,802; 85.3%) participants (pts). After completing the 12-wk double-blind TRINITY study, pts were administered OM 40/AML 5/HCTZ 12.5 mg in a 40-wk open-label (OL) extension period.

Pts not achieving BP goal (<140/90 or <130/80 mm Hg for pts with diabetes, chronic renal disease, or chronic cardiovascular disease) after 2 wks were randomly titrated to OM 40/AML 5/HCTZ 25 mg or OM 40/AML 10/HCTZ 12.5 mg. At wk 16, pts not achieving BP goal were further titrated

to OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg. Back-titration to a lower dose of triple therapy or up-titration to a higher dose was allowed at the investigator's discretion after wk 16. Outcome measures were SeDBP and SeSBP at each OL visit (wks 12–52), percentage (%) of pts reaching BP goal, and safety assessments. At wk 12 (OL start), mean BP (on treatment) was 135.2/82.0 mm Hg (Hispanic/Latino pts) and 134.8/82.4 mm Hg (non-Hispanic/Latino pts). At wk 52/early termination, mean SeBP ranged from 127.3/77.3 to 137.3/82.8 mm Hg (mean SeBP: 132.0/80.1 mm Hg) for Hispanic/Latino pts and from 124.5/77.8 to 136.7/82.5 mm Hg (mean SeBP: 130.2/79.8 mm Hg) for non-Hispanic/Latino pts. The % of

pts reaching BP goal ranged from 45.9% to 76.8% (mean 62.4%) in Hispanic/Latino pts and from 44.3% to 80.3% (mean 64.7%) in non-Hispanic/Latino pts. In Hispanic/Latino and non-Hispanic/Latino pts, the incidence of AEs (generally mild or moderate) was 58.9% and 73.9% and the incidence of drug-related AEs was 21.0% and 26.1%, respectively.

We conclude that long-term treatment with OM/AML/HCTZ was well-tolerated and the proposed titration scheme was effective in both Hispanic/Latino and non-Hispanic/Latino pts.

# Olmesartan medoxomil/amlodipine besylate/hydrochlorothiazide in elderly participants with severe hypertension

Lewin, A J, Izzo J L, Oparil S, Chrysant S G, Kereiakes D J, Melino M, Lee J

The efficacy/safety of OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg vs the corresponding dual combinations (OM/AML, OM/HCTZ, and AML/HCTZ) was evaluated in elderly participants (pts) (>=65 y) with severe hypertension (TRINITY study post hoc analysis).

The TRINITY study evaluated the efficacy/safety of OM/AML/HCTZ in a phase 3, multicenter, parallel-group design consisting of a 12-wk double-blind treatment period in 2,492 pts with moderate to severe hypertension stratified by age, race, and diabetes status. After pts received dual-combination treatment, OM/AML/HCTZ was initiated in a subset of pts from each dual-combination group at wk 4 and continued until wk 12. SeBP reductions from baseline at wk 12 were assessed for elderly and non-elderly pts (<65 y) with severe

hypertension (SBP >= 180 or DBP >= 110 mm Hg at baseline). Overall, ~19% of pts were >=65 years of age and ~25% of pts had severe hypertension. OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg resulted in greater mean reductions in SeBP vs the dual-combinations for both age groups. The incidence of treatment-emergent adverse events was comparable in both age groups and most adverse events were mild or moderate in severity.

OM/AML/HCTZ resulted in greater BP reductions in elderly pts with severe hypertension vs the dual-combinations and was well tolerated.

Mean SeBP reductions at week 12 in pts with severe hypertension

|                        | Elderly Pts (>=65 y)    |                 |                  |                   | Non-elderly Pts (<65 y) |                 |                  |                   |
|------------------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
|                        | OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg | OM 40/AML 10 mg | OM 40/HCTZ 25 mg | AML 10/HCTZ 25 mg | OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg | OM 40/AML 10 mg | OM 40/HCTZ 25 mg | AML 10/HCTZ 25 mg |
| n (Total)              | 123                     | 120             | 132              | 96                | 504                     | 508             | 505              | 504               |
| Pts with severe HTN, n | 31                      | 42              | 42               | 29                | 105                     | 118             | 118              | 139               |
| Baseline BP            | 188.4/99.1              | 188.1/99.5      | 189.2/98.9       | 186.4/98.6        | 184.2/108.4             | 181.1/109.6     | 186.6/109.5      | 184.2/108.4       |
| Change in BP           | -50.2/23.2              | -38.5/18.0      | -37.9/15.6       | -41.0/17.1        | -46.7/23.7              | -37.5/20.7      | -36.1/17.9       | -36.0/17.7        |

BP values are mean, mm Hg.

# TRINITY: olmesartan medoxomil/amlodipine besylate/hydrochlorothiazide in obese participants with severe hypertension

Roth E M, Oparil S, Kereiakes DJ, Izzo J L, Chrysant SG, Melino M, Lee J

In a post hoc analysis of the TRINITY study, the efficacy/safety of co-administered OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg vs the corresponding dual combinations (OM/AML, OM/HCTZ, AML/HCTZ) was evaluated in obese participants (pts) (BMI >= 30 kg/m2) with severe hypertension (HTN) (SBP >= 180 or DBP >= 110 mm Hg at baseline).

The phase 3, multicenter, parallel-group, double-blind TRINITY study evaluated the efficacy/safety of OM/AML/HCTZ in 2,492 pts, stratified by age, race, and diabetes status,

with moderate to severe HTN. After pts received dual-combination treatment, OM/AML/HCTZ was initiated in a subset of pts from each dual-combination group at wk 4 and continued until wk 12. SeBP reductions from baseline at wk 12 were assessed for obese and non-obese pts (BMI < 30 kg/m2) with severe HTN. Overall, ~62% of pts were obese and ~25% of pts had severe HTN (27.1% of obese pts had severe HTN and 21.7% of non-obese pts had severe HTN). OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg resulted in greater mean SeBP reductions vs the dual combinations for both obese and

non-obese pts with severe HTN. The incidence of drug-related treatment-emergent adverse events was comparable in obese and non-obese pts and most adverse events were mild or moderate in severity.

OM/AML/HCTZ vs the dual combinations resulted in greater BP reductions in obese pts with severe HTN and was well tolerated.

Table. Mean SeBP reductions at week 12 in pts with severe hypertension

|                        | Obese Pts (BMI >= 30 kg/m2) |                 |                  |                   | Non-obese Pts (BMI < 30 kg/m2) |                 |                  |                   |
|------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|
|                        | OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg     | OM 40/AML 10 mg | OM 40/HCTZ 25 mg | AML 10/HCTZ 25 mg | OM 40/AML 10/HCTZ 25 mg        | OM 40/AML 10 mg | OM 40/HCTZ 25 mg | AML 10/HCTZ 25 mg |
| n (Total)              | 387                         | 399             | 399              | 370               | 240                            | 229             | 238              | 230               |
| Pts with severe HTN, n | 91                          | 110             | 105              | 115               | 45                             | 50              | 55               | 53                |
| Baseline BP            | 185.6/107.9                 | 183.2/106.7     | 187.9/107.9      | 184.1/107.1       | 184.2/103.1                    | 182.4/107.5     | 186.1/104.6      | 185.8/105.7       |
| Change in BP           | -47.5/24.0                  | -37.4/19.4      | -36.5/17.4       | -35.7/16.8        | -47.4/22.7                     | -38.6/21.5      | -36.7/17.1       | -39.3/19.4        |

BP values are mean, mm Hg.



## Long term evolution of blood pressure control in resistant hypertension

García-Donaire JA, Cerezo C, Guerrero L, Fernández L, Ruilope LM, Segura J

Therapeutic recommendations for resistant hypertensive patients have been proposed by short-term studies, but information about long term evolution of blood pressure control in these patients is scarce.

We analyzed the evolution of 106 patients presenting resistant hypertension (RH) after 12 months of follow-up. At baseline, patients were classified as white coat RH (n = 50), RH with adequate response to spironolactone (n = 43) and RH non responders to spironolactone receiving a combination of aliskiren 300 mg + amlodipine 10 mg + chlortalidone 25 mg (n = 13).

After 12 months of follow-up, those patients presenting RH with adequate response to spironolactone maintain significant reduction both in clinic (mean average reduction  $-21.7 \pm 23.1$  and  $-7.4 \pm 10.2$  mmHg for systolic [SBP] and diastolic blood pressure [DBP], respectively), ambulatory ( $-17.7 \pm 16.8$  and  $-6.2 \pm 8.8$  mmHg for 24 h SBP and DBP, respectively) and central BP ( $-17.7 \pm 20.1$  and  $-7.4 \pm 11.9$  mmHg, respectively). These patients showed a significant increase in body weight, body mass index, serum creatinine, potassium and uric acid, and a diminished estimated GFR.

Those patients receiving a combination of aliskiren + amlodipine + chlortalidone on top of previous antihypertensive drugs (ACEi, ARB, alpha or betablockers) maintain significant reduction both in clinic (mean average reduction  $-28.7 \pm 23.5$  and  $-13.7 \pm 10.9$  mmHg for SBP and DBP, respectively), ambulatory ( $-18.7 \pm 20.2$  and  $-8.5 \pm 8.5$  mmHg for 24 h SBP and DBP, respectively) and central BP ( $-22.9 \pm 24.9$  and  $-11.6 \pm 12.0$  mmHg, respectively). These patients showed non significant changes in body weight, body mass index, serum creatinine, potassium, uric acid and estimated GFR.

Among those with white coat RH, we identified 10 (20%) patients with mean 24 h SBP/DBP higher than 130/80 mmHg, that should be considered as a progression from white coat to true RH.

In conclusion, after 12 months of follow-up, spironolactone add-on therapy is effective for BP control in true RH, with slight but significant increase in serum creatinine and potassium. In non-responders to spironolactone, the combination of aliskiren + amlodipine + chlortalidone on top of concomitant antihypertensive therapy is effective for BP control, without significant increase in renal parameters. A 20% of patients with white coat RH progressed to true RH.

## Role of hypertension treatment-time on the J-shaped relationship between blood pressure and cardiovascular risk

Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernández JR.

Several studies found that too great reduction of clinic blood pressure (BP) increases cardiovascular (CVD) risk, whereas moderate reduction in clinic BP decreases risk. Thus, it has been suggested that the relationship between treatment-induced BP reduction and CVD outcomes is J-shaped. The correlation between BP level and CVD risk, however, is stronger for ambulatory BP monitoring (ABPM) than clinical BP measurements.

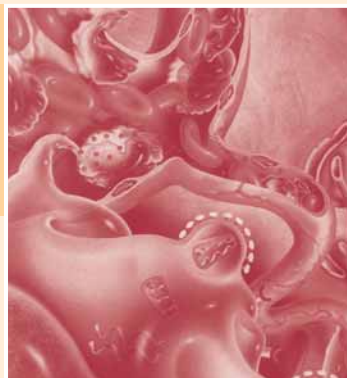
We previously established that the time of hypertension treatment, i.e., upon awakening vs. at bedtime, exerts differential effect on BP control during the day and nighttime, which translates into a differential degree of CVD risk prevention. We investigated the role of hypertension treatment-time on the relationship between treatment-achieved clinic and ambulatory BP and CVD risk. We conducted a prospective, open-label, blinded-endpoint trial on 2,156 hypertensive subjects (1,044 men/1,112 women),  $55.6 \pm 13.6$  years of age, randomized to ingest all prescribed once-a-day hypertension medications upon awakening or  $\geq 1$  of them at bedtime. BP was measured for 48 h at baseline, and again annually or more frequently (quarterly) after adjustments in treatment. After a median follow-up of 5.6 years, a J-shaped

relationship was detected between total CVD events and clinic as well as awake BP mean only for patients ingesting all medications upon awakening. In patients ingesting  $\geq 1$  medications at bedtime, CVD risk progressively diminished in a linear, rather than J-shaped, manner with treatment-induced decrease in the awake BP mean. The adjusted hazard ratio of CVD events was significantly lower with the progressive reduction in the asleep BP mean, independent of treatment-time.

There were no major events, i.e., CVD death, myocardial infarction, or stroke, in patients who achieved an asleep systolic BP mean  $< 103$  mmHg. Our findings indicate that bedtime hypertension treatment is not associated with a J-shaped relationship between BP and CVD risk. The decreased CVD risk associated with the progressive reduction in the asleep BP, more feasible by bedtime than morning hypertension treatment, has clinical implications, namely, the need to consider the timing of hypertension medications in conjunction with ABPM, for proper assessment of BP control and to avoid nocturnal hypotension, as an improved and potentially safer means of reducing CVD risk of hypertensive patients.

# 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:

18/04/12 Ecocardiografía en diabetes

Dr. Félix Loza Chacón

16/05/12 MAPA y su relación cardiovascular y aterosclerosis

Dr. Giovani Inchauste



# Anexos

## Eventos para recordar

### 2012

|                       |   |
|-----------------------|---|
| 6 a 9 de junio        | <b>XXVII Congreso Centroamericano y del Caribe de Cardiología</b> , Panamá, <a href="http://www.congresocentroamericanoycaribecardiologia2012.com">www.congresocentroamericanoycaribecardiologia2012.com</a>  |
| 8 a 12 de junio       | <b>72nd Scientific Sessions American Diabetes Association</b> , Philadelphia, PA, USA.  |
| 21 a 24 de junio      | <b>38ª Clínica Nacional de Diabetes</b> , Bogotá, Colombia  |
| 29 a 30 de junio      | <b>II Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD</b> , Asunción, Paraguay   |
| 5 a 7 de julio        | <b>Curso Latinoamericano de Diabetes</b> , San José, Costa Rica   |
| 9 a 12 de julio       | <b>3rd International Congress on Abdominal Obesity</b> , Quebec, Canadá   |
| 11 a 13 de julio      | <b>III Curso Latinoamericano de Diabetes de la ALAD. VI Curso Internacional de Actualización en Diabetes</b> , La Paz, Bolivia. Informes: Prof. Dr. Samuel Córdova Roca <a href="mailto:samcordovaroca@gmail.com">samcordovaroca@gmail.com</a>  |
| 18 a 21 de julio      | <b>XLV Congreso Venezolano de Cardiología</b> , Maracaibo, Venezuela. <a href="http://www.svcardiologia.org">www.svcardiologia.org</a>  |
| 19 a 21 de julio      | <b>XI Curso de Cardiometabolismo</b> , Tampico, México  |
| 19 a 21 de julio      | <b>Congreso de la Asociación Peruana de Obesidad y Aterosclerosis (APOA)</b> , Lima, Perú   |
| 27 y 28 de julio      | <b>Curso Latinoamericano de Diabetes</b> , Santiago de los Caballeros, República Dominicana   |
| 9 a 11 de agosto      | <b>4ª Conferencia Científica Anual sobre Síndrome Metabólico 2012</b> , Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, DF.   |
| 15 a 18 de agosto     | <b>XXV Congreso Sudamericano de Cardiología. XIV Congreso Paraguayo de Cardiología. IX Congreso de la ECOSIAC</b> , Hotel Bourbon y Centro de Convenciones Conmebol, Asunción, Paraguay. <a href="http://www.sscardiologia.org">www.sscardiologia.org</a>   |
| 23 a 26 de agosto     | <b>Congreso Centroamericano y del Caribe de Endocrinología y Regional de la ALAD (Región Norte)</b> , Punta Cana, República Dominicana  |
| 25 a 29 de agosto     | <b>Congreso Europeo de Cardiología</b> , Munich, Alemania. <a href="http://www.escardio.org">www.escardio.org</a>   |
| 14 y 15 de septiembre | <b>Curso Latinoamericano de Diabetes</b> , Managua, Nicaragua   |
| 14 a 17 de septiembre | <b>670 Congreso Brasileño de Cardiología</b> , Recife, Brasil. <a href="http://www.cardiol.br">www.cardiol.br</a>   |
| 27 a 29 de septiembre | <b>Congreso de la Federación Latinoamericana de Obesidad (FLASO)</b> , Punta Cana, República Dominicana   |
| 3 a 6 de octubre      | <b>Congreso de la Asociación Latinoamericana de Cirugía Vasculare (ALCAV) y Congreso Boliviano de Cirugía Cardíaca, Torácica y Vasculare</b> , Santa Cruz, Bolivia. Informes: <a href="mailto:alvarobalcazar1@yahoo.es">alvarobalcazar1@yahoo.es</a> . <a href="mailto:alfredo.soria@gmail.com">alfredo.soria@gmail.com</a> |
| 4 a 7 de octubre      | <b>MedInt 2012</b> , Hotel Buganvillas, Santa Cruz, Bolivia   |
| 5 a 7 de octubre      | <b>38º Congreso Argentino de Cardiología</b> , Buenos Aires, Argentina. <a href="http://www.sac.org.ar">www.sac.org.ar</a>  |
| 12 y 13 de octubre    | <b>Curso Latinoamericano de Diabetes</b> , San Pedro de Sula, Honduras  |
| 18 a 21 de octubre    | <b>Pan American Heart Failure Congress (PAHF 2012)</b> Hotel Panamá, Panamá   |
| 20 de octubre         | <b>Curso Promed: Diabetes. Complicaciones Crónicas de la Diabetes</b> , Hotel Camino Real, Santa Cruz, Bolivia. Informes: <a href="mailto:carlos_callau@hotmail.com">carlos_callau@hotmail.com</a>  |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| 3 a 7 de noviembre               | <b>Sesiones Científicas de la American Heart Association</b> , Los Angeles, CA, EUA. <a href="http://www.americanheart.org">www.americanheart.org</a>                                    |
| 8 a 10 de noviembre              | <b>XVIII Congreso Argentino de Diabetes</b> , Hilton Buenos Aires, Argentina   |
| 11 a 15 de noviembre             | <b>31º Congreso Mundial de Medicina Interna</b> , Espacio Riesco, Santiago, Chile. <a href="http://www.wcim2012.com">www.wcim2012.com</a>  |
| 15 a 17 de noviembre             | <b>6º Curso Internacional sobre Obesidad</b> , San Antonio, Texas, EEUU. Email: <a href="mailto:office@amcien.com">office@amcien.com</a>   |
| 16 y 17 de noviembre             | <b>Curso Latinoamericano de Diabetes</b> , San Salvador  |
| 28 y 29 de noviembre             | <b>Curso Latinoamericano de Diabetes</b> , Montevideo, Uruguay   |
| 30 de noviembre a 2 de diciembre | <b>3er Brasil Prevent 1er Latin American Prevent</b> , Río de Janeiro, Brasil. <a href="http://www.cardiol.br/brasilprevent/2011/ing/">http://www.cardiol.br/brasilprevent/2011/ing/</a> |
| 1 a 4 de diciembre               | <b>XLIV Congreso Chileno de Cardiología</b> , Concepción, Chile. <a href="http://www.sochicar.cl">www.sochicar.cl</a>  |
| 6 a 8 de diciembre               | <b>The World Congress of Clinical Lipidology</b> , Budapest, Hungary.  |

### 2013

|                      |   |
|----------------------|---|
| 9 a 11 de marzo      | <b>ACC. 13. 62nd Annual Scientific Session</b> San Francisco, CA, USA                     |
| 15 a 18 de mayo      | <b>2013 ASH Annual Scientific Meeting &amp; Exposition</b> San Francisco, CA, USA         |
| 17 a 20 de noviembre | <b>8th World Congress on Development Origins of Health and Disease (DOHAD)</b> , Singapur |

## Autoridades de la SOLAT 2011-2013

|                           |                                  |          |
|---------------------------|----------------------------------|----------|
| Presidente                | Dr. Samuel Córdova Roca          | Bolivia  |
| Vicepresidente            | Dr. Alejandro Díaz Bernier       | Colombia |
| Secretaria                | Dra. Rosana Gambogi              | Uruguay  |
| Tesorero                  | Dr. Javier Gómez                 | Paraguay |
| Coordinador Región Sur    | Dr. Alejandro Yenes              | Chile    |
| Coordinador Región Centro | Dr. Carlos Scherr                | Brasil   |
| Coordinador Región Norte  | Dr. Alfredo Nasiff               | Cuba     |
| Fiscal                    | Dr. Jorge Solano-López           | Paraguay |
| Director Ejecutivo        | Dr. Iván Darío Sierra            | Colombia |
| Comité Ex Presidentes     | Dr. Iván Darío Sierra Ariza      | Colombia |
|                           | Dr. Jorge E. Torres              | Uruguay  |
|                           | Dr. José Emilio Fernández-Britto | Cuba     |
|                           | Dr. José Benigno Peñaloza        | Perú     |
|                           | Dra. Silvia Lissman              | Uruguay  |
|                           | Dr. Manlio Blanco                | México   |
|                           | Dr. Hermes Xavier                | Brasil   |
|                           | Dr. Jorge Solano López           | Paraguay |

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

**Blog SOLAT** [solat.org](http://solat.org) Responsable Dr. Hugo Celauro (Paraguay)  
[www.solatcolombia.org](http://www.solatcolombia.org)

Gentileza de:



para sus productos



Protección bien entendida

