



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

CARLOS D. TAJER
Hospital El Cruce / Inst. Alexander Fleming

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires

Directores Asociados

RAÚL BORRACCI
Universidad Austral
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones
Médicas de Buenos Aires
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE
IMECC / Clínica Independencia
JORGE TRAININI
Hospital Presidente Perón

Delegado por la SAC

ADRIAN CHARASK
Clínica Bazterrica / Clínica Santa Isabel

Vocales

MARIANO ALBERTAL
Instituto Cardiovascular Buenos Aires
RICARDO BEIGELMAN
Instituto de Investigaciones Cardiológicas
Taquini
DANIEL CRAGNOLINO
Instituto Cardiovascular Buenos Aires
ANA DE DIOS
Hospital Pedro de Elizalde
MÓNICA DÍAZ
Hospital Pirovano
MARTÍN DONATO
Universidad de Buenos Aires
BENJAMÍN ELENCAWAG
Hospital Presidente Perón
JUAN GAGLIARDI
Hospital Gral de Agudos
Dr. Cosme Argerich / Clínica del Sol
FERNANDO GUARDIANI
Clínica Olivos
DIEGO LOWENSTEIN
Fundación Favalaro
PABLO OBERTI
Hospital Italiano de Buenos Aires
RODOLFO PIZARRO
Hospital Italiano de Buenos Aires
RICARDO SARMIENTO
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich
JORGE THIERER
CEMIC

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI
GUILLERMO KREUTZER

JOSÉ NAVIA
RAÚL OLIVERI

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU.)
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
FERRARI, ROBERTO (ITALIA)
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
FUSTER, VALENTIN (ESPAÑA)
HERREROS, JESÚS (ESPAÑA)
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)

LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
MOSS, ARTHUR (EE.UU.)
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU.)
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
PANZA, JULIO (EE.UU.)
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
STOLF, NOEDIR (BRASIL)
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

CÉSAR A. BELZITI

Vicepresidente 1°

JORGE A. BELARDI

Vicepresidente 2°

CARLOS E. FARINELLI

Secretario

ALEJANDRO HITTA

Tesorero

CLAUDIO A. MILITELLO

Prosecretario

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Protesorero

ALEJANDRO H. MERETTA

Vocales Titulares

ROQUE A. CÓRDOBA
PABLO G. STUTZBACH
LEONARDO E. ABDO
EDUARDO A. SAMPÓ

Vocales Suplentes

SEBASTIÁN SARAVIA TOLEDO
ADRIÁN A. CHARASK
SIMÓN M. SALZBERG
S. MARINA GONZÁLEZ

Presidente Anterior

CARLOS BARRERO

La Revista Argentina de Cardiología **agradece** a la **FUNDACIÓN COSSIO** su apoyo permanente y comprometido para la concreción de sus proyectos, como lo ha sido la distribución de la RAC al exterior, la edición de un DVD con la colección completa, entre otros, y actualmente la edición bilingüe electrónica.

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5006334

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 80 SUPLEMENTO 2 SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2012

Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar
Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Administrador Néstor F. Sarria - **Secretaria** Patricia López Dowling - **Corrección de estilo** Leonor M. Lamas

Producción gráfica y editorial

Estudio Sigma S.R.L.: J. E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702
e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: \$ 300 - Exterior: 150 dólares



**VOL 80 SUPLEMENTO 2
SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2012**

Consenso de Prevención Cardiovascular

**SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
ÁREA DE NORMATIZACIONES Y CONSENSOS**

DIRECTOR

Dr. Jorge Lerman^{MTSAC}

Secretarios científicos

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}

Por Área de Consensos y Normas

Dr. Eduardo Sampó^{MTSAC} (Director 2010-2011)

Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC} (Director 2012-2013)

1. Introducción

Dr. Jorge Lerman^{MTSAC}

2. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina:

Encuesta Nacional de Factores de Riesgo

Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles.
Ministerio de Salud de la Nación

Autores

Dr. Daniel C. Ferrante
Dr. Bruno E. Linetzky^{MTSAC}
Dr. Jonatan Konfino
Dra. Ana King
Dr. Mario O. Virgolini
Dr. Sebastián N. Laspiur

3. Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular. Cálculo del riesgo

Miembros

Dr. Horacio Zylbersztein^{MTSAC}
Dr. Mariano Giorgi^{MTSAC}

4. Hipertensión arterial

Coordinador

Dr. Ramiro Sánchez^{MTSAC}

Miembros

Dra. Carol Kotliar
Dr. Pablo Rodríguez
Dr. Alberto Villamil^{MTSAC}

5. Dislipidemias

Coordinador

Dr. Ricardo H. Rey^{MTSAC}

Miembros

Dr. Gustavo Giunta^{MTSAC}
Dr. Alberto Lorenzatti
Dr. Diego Manente^{MTSAC}
Dr. Walter Masson Juárez^{MTSAC}
Dra. Laura Schreier
Dra. Cecilia Zeballos

6. Tabaquismo

Coordinador

Dr. Juan Krauss^{MTSAC}

Miembros

Dra. Marta Angueira
Dr. Marcelo Casas
Dra. Silvia Cortese
Dra. Diana Millan
Dr. Gustavo Zabert



VOL 80 SUPLEMENTO 2 SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2012

7. Diabetes

Coordinador

Dr. Eduardo Mele^{MTSAC}

Miembros

Dr. Adrián Charaski^{MTSAC}

Dr. Eduardo Esteban^{MTSAC}

Dra. Lucía Kazelian

Dr. León Litwak (Sociedad Argentina de Diabetes)

Dr. Félix Puchulu (Sociedad Argentina de Diabetes)

Dr. Pablo Stutzbach^{MTSAC}

8. Sedentarismo

Coordinador

Dr. Roberto M. Peidro^{MTSAC}

Miembros

Dr. Graciela Brión^{MTSAC}

Dr. Gustavo Castiello

Dr. Jorge Franchella

Dr. Sergio Mauro

Dr. Oscar Mendoza

9. Obesidad

Coordinador

Dr. Jorge Tartaglione^{MTSAC}

Miembros

Dr. Oscar Brasesco

Dra. Mónica Díaz

Dra. Verónica Gorodner

Dra. Paola Harwicz

Dra. Melina Huerin

Dr. Julio Montero (Sociedad Argentina de Obesidad)

10. Aspectos psicosociales

Coordinador

Dr. Carlos Szejfman^{MTSAC}

Miembros

Dra. Sara Costa de Robert^{MTSAC}

Dra. Silvina Waldman

Lic. Alix Utne

11. Biomarcadores, imágenes y otros factores en el riesgo cardiovascular

Coordinador

Dr. Jorge O. Vilariño

Miembros

Dra. Sara Berensztein^{MTSAC}

Dr. Ignacio Bluro^{MTSAC}

Dr. Mario Embon

Dr. Enrique Gurfinkel[†]

Dr. Carlos Ingino^{MTSAC}

12. Agentes farmacológicos para prevención cardiovascular

Coordinador

Dr. Alberto Cafferata

Miembros

Dr. Claudio Domínguez

Dr. Gerardo Elikir

Dr. Alejandro Lakowsky^{MTSAC}

Dr. Manuel Vázquez Blanco^{MTSAC}

13. Artículo de opinión

Autor

Dr. Hernán C. Doval^{MTSAC}

COMITÉ ASESOR

Dr. Carlos Barrero^{MTSAC}

Dr. César Belziti^{MTSAC}

Dr. Ricardo Iglesias^{MTSAC}

Dr. Andres Mulassi^{MTSAC}

Dr. Daniel Piñeiro^{MTSAC}

Dra. Palmira Pramparo^{MTSAC}

Dr. Herman Schargrofsky^{MTSAC}

Dr. Carlos Tajer^{MTSAC}



Sumario

1	1. Introducción Objetivos del Consenso Metodología Clases de recomendación y niveles de evidencia Implementación de las recomendaciones Bibliografía Agradecimientos
4	2. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Introducción Material y métodos Diseño del estudio Población incluida, criterios de inclusión Cuestionario, áreas temáticas y definición de indicadores Diseño de la muestra Aspectos éticos Análisis estadístico Resultados Resultados del relevamiento y participantes Principales indicadores: comparaciones 2005 y 2009 y en subgrupos Discusión Conclusiones Bibliografía
10	3. Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular. Cálculo del riesgo Introducción Evaluación del riesgo vascular. Puntajes de riesgo Conclusiones Bibliografía
21	4. Hipertensión arterial Prevalencia de la hipertensión arterial Presión arterial y riesgo cardiovascular Conocimiento, tratamiento y control de la presión arterial Eficacia del tratamiento farmacológico Prevención primaria de la hipertensión arterial Diagnóstico y evaluación del paciente con hipertensión arterial 1. Confirmación del diagnóstico de hipertensión arterial a) Registro de la presión arterial en consultorio b) Registro de la presión arterial domiciliaria c) Monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas 2. Evaluación de las causas secundarias de la hipertensión arterial 3. Evaluación del riesgo cardiovascular global del paciente hipertenso Tratamiento de la hipertensión arterial Objetivos del tratamiento a) Objetivos ideales b) Objetivos generales c) Objetivos específicos Inicio del tratamiento Cambios del estilo de vida o tratamiento no farmacológico Inicio del tratamiento: monoterapia o combinación Recomendaciones ante la selección de un fármaco antihipertensivo Estrategia de titulación de "monoterapia secuencial" Indicaciones especiales y combinación de fármacos antihipertensivos Bibliografía
31	5. Dislipidemias Introducción Actualización del metabolismo lipoproteico Las lipoproteínas Metabolismo Diagnóstico bioquímico de las dislipidemias Recomendaciones para el dosaje de lípidos Clasificación de las dislipidemias Tratamiento Hábitos higiénico-dietéticos Tratamiento farmacológico Estatinas Resinas de intercambio Ezetimibe

	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento combinado <ul style="list-style-type: none"> Estatina-ácidos grasos omega-3 Metas/objetivos terapéuticos <ul style="list-style-type: none"> Objetivo primario: reducción del C-LDL Objetivo secundario: incremento del C-HDL en pacientes con C-HDL bajo Objetivo secundario: reducción de los niveles de triglicéridos Situaciones particulares <ul style="list-style-type: none"> Lipoproteína (a) Enfermedad renal <ul style="list-style-type: none"> Recomendaciones para el control del perfil lipídico en pacientes con ERC Hiperlipidemias en niños y adolescentes Investigación de hiperlipidemias en la población pediátrica Tratamiento no farmacológico de las hiperlipidemias en niños y adolescentes Tratamiento farmacológico de las hiperlipidemias en niños y adolescentes <ul style="list-style-type: none"> Resinas de intercambio iónico Estatinas Bibliografía
47	<p>6. Tabaquismo</p> <ul style="list-style-type: none"> Epidemiología Neurobiología de la dependencia del tabaco Enfermedades cardiovasculares relacionadas con el tabaco <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad cardíaca isquémica Muerte súbita Arritmias cardíacas Insuficiencia cardíaca Accidente cerebrovascular Aneurisma de la aorta abdominal Enfermedad vascular periférica Fisiopatología del tabaco en la enfermedad cardiovascular Tratamiento no farmacológico <ul style="list-style-type: none"> Recomendaciones Tratamiento farmacológico en el cese del tabaquismo <ul style="list-style-type: none"> Terapia de reemplazo nicotínico <ul style="list-style-type: none"> Chicles de nicotina Comprimidos disolubles de nicotina Parche de nicotina Nicotina inhalatoria Seguridad cardiovascular Bupropión <ul style="list-style-type: none"> Seguridad Vareniclina <ul style="list-style-type: none"> Seguridad Combinación de tratamientos Pacientes internados Conclusiones Bibliografía
59	<p>7. Diabetes</p> <ul style="list-style-type: none"> Introducción Definición y bases fisiopatológicas de la relación entre diabetes y riesgo cardiovascular Evidencias de la relación entre diabetes y enfermedad vascular Evidencias del beneficio del tratamiento de la diabetes sobre el riesgo vascular. Objetivos terapéuticos <ul style="list-style-type: none"> Evidencias en pacientes sin eventos vasculares previos Evidencias en pacientes con eventos vasculares previos Detección de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos asintomáticos. Utilidad y costo-beneficio de pruebas funcionales Estatinas en pacientes diabéticos Síndromes coronarios agudos e hiperglucemia Resumen de la evidencia Recomendación actual de guías internacionales y reunión de expertos nacionales Bibliografía
68	<p>8. Sedentarismo</p> <ul style="list-style-type: none"> Introducción Clasificaciones de los ejercicios <ul style="list-style-type: none"> Según el tipo de metabolismo energético muscular utilizado Según el tipo y la forma de las contracciones musculares Según la intensidad Efectos del ejercicio físico regular que promueven la prevención de la enfermedad aterosclerótica <ul style="list-style-type: none"> Ejercicio y endotelio Ejercicio y telómeros

	<ul style="list-style-type: none"> Ejercicio en la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo aterogénicos Ejercicio y diabetes Ejercicio y lípidos Ejercicio e hipertensión arterial Ejercicio y síndrome metabólico Ejercicio y obesidad Ejercicio y factores psicosociales Ejercicio y tabaquismo Bibliografía
76	<p>9. Obesidad</p> <ul style="list-style-type: none"> Introducción Definición y diagnóstico Epidemiología Análisis de la evidencia que asocia el factor de riesgo obesidad con el riesgo de eventos cardiovasculares <ul style="list-style-type: none"> Exceso de peso y morbimortalidad Paradoja de la obesidad Restricción calórica y sobrevida Análisis de la evidencia que muestra que tratar la obesidad disminuye la prevalencia de enfermedad cardiovascular Tratamiento del sobrepeso/obesidad Alternativas terapéuticas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad <ul style="list-style-type: none"> Dietoterapia Ejercicio físico Tratamiento farmacológico del sobrepeso y obesidad Tratamiento quirúrgico Conclusión Bibliografía
87	<p>10. Aspectos psicosociales</p> <ul style="list-style-type: none"> Introducción Mecanismos fisiopatológicos que asocian la disfunción neurológica con los factores psicosociales y la salud cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> Predisposición genética Serotonina Estrés mental como inductor de isquemia miocárdica Disfunción endotelial por depresión Hormonas y efectos negativos Estudio INTERHEART Depresión y enfermedad cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> Detección de depresión Tratamiento de la depresión en pacientes coronarios Resiliencia y estrés psicosocial Personalidad tipo "A" y personalidad tipo "D" Factores socioeconómicos y enfermedad cardiovascular Bibliografía
94	<p>11. Biomarcadores, imágenes y otros factores en el riesgo cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> Introducción <ul style="list-style-type: none"> <i>Performance</i> y valor predictivo de los nuevos marcadores Biomarcadores <ul style="list-style-type: none"> Proteína C reactiva ultrasensible Lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 Lipoproteína(a) Homocisteína Imágenes <ol style="list-style-type: none"> a. Ecografía Doppler carotídea <ul style="list-style-type: none"> Introducción Fundamentos para la indicación del estudio eco-Doppler de los vasos del cuello Utilidad del eco-Doppler de los vasos del cuello Metodología del estudio por eco-Doppler de los vasos del cuello Indicación del estudio eco-Doppler de los vasos del cuello b. Tomografía de múltiples cortes <ul style="list-style-type: none"> Puntaje cálcico La angiocoronariografía no invasiva Evaluación en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria Individuos asintomáticos y tomografía como screening poblacional c. Índice tobillo-brazo Síndrome metabólico Conclusiones Bibliografía

110	12. Agentes farmacológicos para prevención cardiovascular <ul style="list-style-type: none">IntroducciónBetabloqueantesInhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona<ul style="list-style-type: none">Bloqueantes de los receptores de la angiotensina IIAntagonistas de la aldosteronaEstatinas<ul style="list-style-type: none">Uso de estatinas en individuos con enfermedad cardiovascular ateroscleróticaUso de estatinas en ausencia de enfermedad cardiovascularUso de estatinas en poblaciones especiales<ul style="list-style-type: none">Mayores de 65 añosMujeresAspirina<ul style="list-style-type: none">Aspirina en prevención secundariaAspirina en los pacientes con enfermedad ateroscleróticaBibliografía
118	13. Artículo de opinión <ul style="list-style-type: none">Dr. Hernán C. DovalCómo debemos pensar y también actuar en prevención primaria cardiovascular

1. INTRODUCCIÓN

Dr. Jorge Lerman^{MTSAC}

El primer Consenso de Prevención Cardiovascular, dirigido por los Dres. Herman Schargrotsky, Mario Ciruzzi, Palmira Pramparo, Jorge Tartaglione y Jorge Rozlosnik, fue publicado por la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) en 2001. (1) Al cabo de una década se han producido notables avances en todos los aspectos de esta área, por lo que a fines de 2010 se decidió emitir un nuevo documento con las actualizaciones producidas.

El concepto de “prevención cardiovascular” encarado en forma amplia abarca una variedad de condiciones entre las que se encuentran la endocarditis infecciosa en ciertas valvulopatías y cardiopatías congénitas, la muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica, las embolias en la fibrilación auricular y otras que quedan fuera del propósito del presente documento. El objetivo del Consenso es presentar las recomendaciones para la prevención de la enfermedad cardiovascular más prevalente y devastadora: la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA). El enfoque está orientado a sus diferentes localizaciones, pero con énfasis en la más frecuente: la cardiopatía isquémica. Sin embargo, las medidas preventivas para evitar los eventos coronarios son, con algunas excepciones, similares que para los eventos cerebrovasculares o periféricos. Con esta aclaración mediante, convengamos en utilizar en este caso el término “prevención cardiovascular” de esta manera limitada.

Objetivos del consenso

Los consensos son guías y recomendaciones dirigidas a los médicos para ser aplicadas en sus pacientes. Se consideran tres estratos básicos como objetivos de la prevención cardiovascular (2): 1) la prevención poblacional, orientada al numeroso grupo de individuos asintomáticos hacia los cuales la mejor estrategia de llegada es a través de campañas de concientización motorizadas principalmente por medios de difusión masiva o autoridades sanitarias, 2) la prevención primaria en individuos de riesgo alto, a cargo principalmente de los médicos de atención primaria con la colaboración de los cardiólogos y 3) la prevención secundaria en los pacientes portadores de ECA que han padecido un evento isquémico o han sido sometidos a un procedimiento de revascularización. Este componente de la prevención se lleva a cabo primariamente por médicos cardiólogos y está destinado a prevenir nuevos eventos. Debe tenerse en cuenta que la separación de la prevención en primaria y secundaria es un concepto conveniente desde el punto de vista práctico, pero algo artificial, dado que la ECA es un continuo que comienza con la disfunción endotelial y culmina con los eventos aterotrombóticos sistémicos. En términos generales, puede afirmarse que las medidas de

prevención secundaria son similares a las de prevención primaria, pero más enérgicas. Es imprescindible que todos los médicos tengan clara conciencia de que los individuos con riesgo más elevado son los que más se benefician con la implementación adecuada de las medidas preventivas. Ellos son los pacientes que han sufrido algún evento aterosclerótico o son portadores de enfermedad en los territorios coronario, cerebrovascular, aórtico o periférico, con riesgo global elevado, diabéticos, con elevación muy pronunciada de algún factor de riesgo en particular o con familiares que padecieron precozmente ECA.

Resulta pertinente destacar importantes documentos recientes, como “Prioridades para la Salud Cardiovascular en las Américas”, difundido por la Organización Panamericana de la Salud. (3) En él se priorizan acciones como la implementación e integración de las políticas de salud a nivel de la sociedad civil, la empresa privada, las sociedades científicas, el sistema educativo y la industria de la alimentación, a nivel local, provincial, regional y nacional. Este documento enuncia prioridades generales en varias áreas. En *tabaquismo*: ratificar el Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) de la Organización Mundial de la Salud. Crear ambientes 100% libres de humo de tabaco en todos los espacios cerrados públicos y en los privados de acceso público, aumentar los impuestos al tabaco y el precio de venta al público de los cigarrillos, prohibir completamente la publicidad, la promoción y el patrocinio de productos que contienen tabaco, incluir en el empaquetado de todos los productos de tabaco advertencias sanitarias con imágenes sobre los daños que provoca el consumo de tabaco y la exposición al humo, conforme a las directrices del CMCT y ofrecer servicios de tratamiento para dejar de fumar a todas las personas que lo deseen. (3)

En *alimentación saludable*: informar a la población general sobre los riesgos para la salud asociados con el alto contenido de sal y la forma de reducir su consumo. Implantar un sistema nacional de vigilancia para identificar los contenidos de sal de los alimentos y sus principales fuentes y evaluar el grado de consecución de la meta internacional recomendada de ingesta de sal inferior a 5 g/persona/día. Regular, mediante legislación, políticas fiscales e incentivos económicos, y supervisar de cerca el establecimiento por parte de las industrias de la alimentación locales de metas graduales y cronogramas de reducción del contenido de sal de todos los alimentos, promover una política agrícola sostenible para aumentar la producción, la oferta, el acceso y la aceptación de alimentos saludables y reducir los de los nocivos, aumentar la carga impositiva de las bebidas azucaradas y de los alimentos de alta densidad energética, prohibir en los centros educativos el mercadeo y la venta de bebidas azucaradas y de productos alimenticios con

alto contenido en grasas y sodio, dado el preocupante incremento del consumo de estos alimentos por parte de niños y adolescentes. (3) En *actividad física*, implementar políticas de transporte y seguridad urbanas para crear entornos que faciliten una vida físicamente saludable, activa y segura. (3)

Metodología

Este Consenso se compone de una introducción, una encuesta nacional de factores de riesgo en la Argentina, 10 secciones integradas por sus respectivas comisiones de trabajo, dirigidas por un coordinador y un grupo de colaboradores y un artículo de opinión. Las comisiones de trabajo tratan la evaluación del riesgo global, las dislipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, el sedentarismo, la obesidad, los factores psicosociales, los biomarcadores, imágenes y otros marcadores de riesgo cardiovascular y los agentes farmacológicos para prevención cardiovascular. En el Congreso Argentino de Cardiología de 2011 se efectuó una presentación preliminar de las conclusiones.

De una manera similar a otros consensos, el presente fue elaborado analizando las evidencias disponibles en cada uno de los temas. La secuencia de la evidencia científica en medicina está compuesta por las comunicaciones de casos, las presentaciones de series, análisis retrospectivos, estudios caso-control, estudios prospectivos de cohortes, ensayos aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas, en ese orden jerárquico. El tiempo requerido desde la generación de una hipótesis hasta su aplicación en la clínica, siguiendo todos los pasos de la investigación clínica, a través de las sucesivas etapas mencionadas es muy variable, pero puede durar hasta 10 años.

Para la elaboración de este Consenso se tuvieron en cuenta la evidencia de los estratos más elevados de dicha serie de trabajos. En la mayoría de los capítulos se analizó la evidencia disponible que relaciona el factor de riesgo con la aparición de ECA y la evidencia disponible que relaciona el tratamiento del factor de riesgo con la reducción de la incidencia o la progresión de la ECA.

En algunos casos no es posible seguir esa secuencia de análisis. En tabaquismo, alimentación saludable, actividad física y aspectos psicosociales es imposible efectuar estudios aleatorizados por motivos de diseño metodológico, por lo que se acude a estudios observacionales a gran escala. El capítulo que trata nuevos marcadores de riesgo se refiere a asociaciones entre la presencia del marcador y la predicción de ECA. En el capítulo de drogas "cardioprotectoras" se analizó la evidencia que sustenta la indicación de agentes farmacológicos como prevención cardiovascular y no en función de su indicación terapéutica específica. Esto se aplica, por ejemplo, para el efecto antihipertensivo y vasodilatador de los inhibidores del sistema renina-angiotensina o el efecto hipolipemiante de las estatinas.

Se han observado ciertos factores que inicialmente parecieron tener una fuerte implicación en el desarrollo de ECA; tal es el caso de la hiperhomocisteinemia. Asimismo, se consideraron agentes farmacológicos a los que se les atribuyeron propiedades preventivas, como las vitaminas, el ácido fólico, los agentes antioxidantes y la terapia de reposición hormonal en el climaterio femenino. Grandes ensayos clínicos aleatorizados apropiadamente diseñados echaron por tierra gran parte de dichas expectativas. Es así como hipótesis fisiopatológicas que *a priori* parecieran lógicas y razonables, cuando se exponen a la prueba de la evidencia clínica no resultan efectivas. Estos errores surgen frecuentemente de la confusión entre "asociación" y "causalidad". Para que una condición sea considerada "factor de riesgo" de una enfermedad deben cumplirse ciertas pautas mínimas imprescindibles: el factor debe preceder a la enfermedad, debe haber un fundamento biológico que los conecte y la corrección del factor debe evitar la aparición de la enfermedad o mejorar su evolución.

Un concepto fundamental en la elaboración y la emisión de este Consenso fue enfatizar el hecho de la evaluación del riesgo cardiovascular global de un individuo y no únicamente encarar la presencia de factores de riesgo presentes en él. Pequeños aumentos de varios factores de riesgo se potencian entre sí y elevan exponencialmente el riesgo del paciente. No se debe tratar el factor de riesgo, sino al paciente. Un ejemplo muy pertinente es la hipertensión refractaria, que puede beneficiarse sustancialmente en su riesgo global con el tratamiento agresivo de todos los demás factores de riesgo en forma simultánea.

Clases de recomendación y niveles de evidencia

En todos los casos en los que fue posible, luego del análisis de la bibliografía disponible, se formularon recomendaciones con los niveles de evidencia correspondientes, tal como se expone a continuación.

- **Recomendación de clase I:** Evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- **Recomendación de clase II:** Evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.

Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.

Clase IIb: La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.

- **Recomendación de clase III:** Evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.
- **Nivel de evidencia A:** Evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y la magnitud del efecto.

- **Nivel de evidencia B:** Evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluadas.
- **Nivel de evidencia C:** Consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos, registros.

Implementación de las recomendaciones

El destino final de un consenso es emitir guías y recomendaciones y de allí su implementación a nivel asistencial, con implicaciones en normas sanitarias y con connotaciones médico-legales. La elaboración y difusión de un consenso no tendría ningún sentido si fracasara en su objetivo final, que es su utilización por los profesionales de la salud y su aplicación en los pacientes para mejorar la calidad de la atención médica. Sería inconducente el esfuerzo de sociedades científicas y autores si toda esta tarea finaliza simplemente en su publicación. Un hecho de preocupación universal es hallar estrategias efectivas para lograr ese objetivo, dado que numerosas investigaciones demostraron déficits importantes en este aspecto. (4)

Los estudios EUROASPIRE muestran estas falencias aun en el primer mundo. Ellos son tres relevamientos seriados de prevención secundaria llevados a cabo en varios países europeos en pacientes que hubieran padecido un evento coronario entre 1995 y 2007. Si bien es cierto que aumentó progresivamente la indicación de aspirina, betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina y estatinas, en ese período se incrementaron el sobrepeso, la obesidad, la diabetes y se mantuvo en alrededor del 30% la prevalencia de tabaquismo y de hipertensión. (5) El estudio PURE analizó la tasa de utilización de drogas de probado efecto beneficioso en prevención secundaria, en comunidades de casi todo el planeta. En la región de países a la que pertenece la Argentina se comprobó que la indicación de betabloqueantes, bloqueadores del sistema renina-angiotensina, antiagregantes plaquetarios y estatinas en pacientes que habían padecido un evento coronario o cerebrovascular no superaba en ningún caso el 40% y casi la mitad de ellos no recibían ninguna droga. La situación era aún peor en comunidades rurales que en las urbanas. (6)

Existen evidencias que han demostrado que a medida que se difunden las guías y recomendaciones surgidas de los consensos se produce un impacto positivo en los resultados clínicos a nivel poblacional. (7) Por lo tanto, no es fácil comprender la razón por la cual las guías son tan escasamente adoptadas. Se ha comprobado que en algunos casos los médicos ignoran la existencia de normas de buena práctica clínica, pero aun cuando las conocen, no las utilizan. (8) Bassand y colaboradores analizaron este problema, al que denominan medicina "impresionista" o "basada en la eminencia" en lugar de la eviden-

cia. (7) Se podrían resumir en una lista las causas identificadas que pueden explicar la insuficiencia en el éxito para lograr la implementación correcta de las normas en la práctica. Las siguientes son algunas de ellas:

- Desconocimiento de la existencia de las normas por parte de los médicos.
- Indiferencia ante las normas.
- Falta de hábito de practicar la medicina según guías de práctica clínica.
- Impermeabilidad, libre albedrío.
- Costos de ciertos medicamentos.
- Escasez de tiempo para educar al paciente sobre adopción de estilo de vida saludable.
- Temor a efectos colaterales de los medicamentos.
- Dificultades en el trámite administrativo para adquirir los medicamentos.

Bibliografía

1. Schargrodsky H, Ciruzzi M, Pramparo P, Tartaglione J, Rozlosnik J. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Coronaria. *Rev Argent Cardiol* 2001;69 (Supl 1).
2. Four Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl 2):E1-E40.
3. Organización Panamericana de la Salud. Consulta regional: prioridades para la salud cardiovascular en las Américas. Mensajes claves para los órganos de decisión. Ordúñez-García P, Campillo-Artero C, editores. Washington DC, OPS; 2011.
4. Hlatky MA. Underuse of evidence-based therapies. *Circulation* 2004;110:644-5.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-37.
6. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231-43.
7. Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs. 'impressionist' medicine: how best to implement guidelines. *Eur Heart J* 2005;26:1155-8.
8. Hagemeister J, Schneider CA, Barabas S, Schadt R, Wassmer G, Mager, et al. Hypertension guidelines and their limitations. The impact of physicians' compliance as evaluated by guideline awareness. *J Hypertens* 2001;19:2079-86.

Agradecimientos

En el presente Consenso participaron 64 profesionales de la Sociedad Argentina de Cardiología, la Sociedad Argentina de Diabetes y la Sociedad Argentina de Obesidad, que revisaron un total de 939 referencias bibliográficas. A todos ellos les expresamos nuestro profundo agradecimiento por su esfuerzo, compromiso con el proyecto e idoneidad en su producción. También dejamos nuestro reconocimiento al Área de Consensos de la SAC, a la Sra. Lilita Capdevila por su asistencia y apoyo y a los secretarios del Consenso, Dres. Ignacio Bluro y Gustavo Giunta por su inagotable capacidad de trabajo e invaluable colaboración.

2. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA ARGENTINA: ENCUESTA NACIONAL DE FACTORES DE RIESGO

Dres. Daniel C. Ferrante, Bruno E. Linetzky^{MTSAC}, Jonatan Konfino, Ana King, Mario O. Virgolini, Sebastián N. Laspiur

Dirección de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación

Introducción

La carga de enfermedad y mortalidad atribuida a enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT: enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y respiratorias) está en aumento. Se ha estimado que en el año 2008 el 62% de las muertes en el mundo y cerca del 50% de la carga de enfermedad se debieron a ECNT. (1)

Para el 2020, las ECNT explicarán el 75% de todas las muertes en el mundo, en especial en países en vías de desarrollo. (2)

Dentro de las ECNT, las enfermedades cardiovasculares (EC) tienen un gran peso en nuestro país. En la Argentina, en 2009, el 32% de todas las muertes se debieron a enfermedades cardiovasculares. (3)

A pesar de este escenario, las enfermedades cardiovasculares son prevenibles y contamos con evidencia consistente sobre la efectividad de intervenciones tanto poblacionales como individuales que justifican llevar a cabo acciones de política pública. (4-7)

En 2005, y para contar con información relevante relacionada con los factores de riesgo (FR) de las EC, se realizó en nuestro país la primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), que constituyó un insumo fundamental para la toma de decisiones en políticas de prevención y control de las EC. Hasta el 2005 no existían datos nacionales de prevalencia de los principales FR.

Para poder evaluar las acciones realizadas en políticas públicas y manejo de pacientes individuales con factores de riesgo, y las tendencias en su prevalencia, se realizó la segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo entre los meses de octubre y diciembre de 2009, siguiendo idéntica metodología, que permitió continuar con el ciclo de vigilancia y políticas sanitarias.

En este informe se presentan los principales resultados de la segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y su comparación con la primera encuesta con enfoque en los FR para enfermedades cardiovasculares.

Asimismo, se describe la distribución de los principales factores de riesgo en grupos de interés y se plantean hipótesis sobre el impacto de diferentes políticas implementadas.

Material y métodos

Diseño del estudio

La ENFR es un estudio de prevalencia o corte transversal, que forma parte del Sistema de Vigilancia de

Enfermedades No Transmisibles. (8) Permite estimar las prevalencias de los factores de riesgo (FR) en estudio y evaluar, a través de encuestas de implementación periódica (cada 4 o 5 años), su evolución en el tiempo. En el 2009, la utilización de la misma metodología permite evaluar la evolución de los FR en comparación con la primera encuesta implementada, realizada en el año 2005. La encuesta se realizó en conjunto con el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Las áreas temáticas incluidas en esta oportunidad fueron las mismas que en la encuesta previa. Se minimizaron los cambios en la metodología y el cuestionario para asegurar la comparabilidad. Para una información detallada de la metodología puede consultarse en la página web de la encuesta. (9)

Población incluida: criterios de inclusión

Se incluyeron personas de 18 años y más no institucionalizadas de la población general, a partir de un muestreo de viviendas de ciudades de más de 5.000 habitantes de todo el país.

Cuestionario, áreas temáticas y definición de indicadores

El cuestionario fue adaptado transculturalmente y validado previamente a la realización de la ENFR 2005. (10) Fue desarrollado sobre la base de la iniciativa de la Herramienta para Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles propuesta por la Organización Panamericana de la Salud, (11) adaptado con la participación de expertos y sociedades científicas nacionales.

Toda la información de la ENFR fue recabada por autorreferencia, sin realización de mediciones antropométricas ni de laboratorio.

Las áreas temáticas se incluyeron a través de un proceso de priorización de FR en función de su prevalencia, carga de enfermedad asociada y disponibilidad de intervenciones efectivas. Los aspectos incluidos y sus principales indicadores son los siguientes: (8)

1. Aspectos demográficos y socioeconómicos.
2. Accesibilidad y cobertura: acceso a servicios de salud, cobertura por subsistemas.
3. Calidad de vida relacionada con la salud.
5. Peso corporal: autorreferencia de peso y altura, estimación del índice de masa corporal.
6. Alimentación: frecuencia de uso de sal, consumo de frutas y verduras.
7. Tabaco: consumo de tabaco, exposición al humo de tabaco ajeno.
8. Consumo de alcohol.
9. Diabetes: diagnóstico de diabetes o glucemia elevada por profesional de la salud, medición de glucemia.
10. Actividad física: nivel de actividad física según el cuestionario IPAQ (International Physical Activity Questionnaire).
11. Presión arterial: diagnóstico de presión arterial elevada por profesional de la salud, medición de la presión arterial en los últimos 2 años.

12. Colesterol: diagnóstico de colesterol elevado por profesional de la salud, medición del colesterol al menos una vez.
13. Medidas preventivas: realización de Papanicolaou y mamografía.
14. Riesgo de lesiones.

Para la definición de los indicadores se utilizaron las definiciones propuestas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el documento “Herramienta para Vigilancia de Enfermedades no Transmisibles” y las propuestas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (12) Las definiciones de cada indicador utilizado fueron las mismas que en la ENFR 2005, y fueron publicadas previamente. (8)

Para las características sociodemográficas (sexo, edad, situación conyugal, vivienda, condición de actividad, educación e ingresos) se consideraron las mismas definiciones utilizadas por el INDEC en la Encuesta Permanente de Hogares (13) y otras encuestas nacionales.

Diseño de la muestra

El tamaño de la muestra para cada provincia fue de entre 1.500 y 2.000 personas, considerando como alguna de las prevalencias más bajas cercanas al 5% con un error relativo no mayor del 2% y un efecto diseño de 1,5 a 2. Esto implicó un tamaño de muestra de 47.159 viviendas, incluyendo ajuste por no respuesta, estimado en un 20%.

El diseño de la muestra de la ENFR 2009 fue probabilístico estratificado, por conglomerados y multietápico, contemplando la selección de personas a través de cuatro etapas: departamentos o partidos, radios censales, viviendas y hogares y, por último, un adulto seleccionado al azar dentro de cada hogar.

Las tres primeras -departamento, área y vivienda- corresponden al Marco de Muestreo Nacional de Viviendas (MMNV), una muestra probabilística maestra de áreas, cuyo dominio es el total urbano-rural del país, permitiendo estimaciones por provincia. A efectos de mantener la comparabilidad con la ENFR 2005, dicho universo se recortó a las localidades de 5.000 o más habitantes, que representan cerca del 90% de la población del país.

A partir del diseño de la muestra se desprende que la unidad estadística es la vivienda, la unidad de relevamiento es el hogar y la unidad de análisis es el individuo.

Aspectos éticos

La ENFR se enmarca dentro de las estrategias de vigilancia epidemiológica y de la ley de secreto estadístico nº 17.622, como encuesta incorporada al Sistema Estadístico Nacional realizada por el INDEC. Esta ley garantiza a aquellos que provean información el anonimato y la confidencialidad por parte de todos los involucrados en todas las etapas del manejo de la información. A cada participante se le solicitó consentimiento oral.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se consideró el tipo muestreo complejo para el informe de estimaciones puntuales (prevalencias), intervalos de confianza y pruebas de hipótesis.

Se expandieron las observaciones al total de la población utilizando las proyecciones poblacionales para el período de referencia de la encuesta y factores de expansión correspondientes a cada etapa de selección.

Se estimaron prevalencias para el total del país para cada indicador principal de cada área temática, para el 2005 y el 2009, y se realizó una comparación entre ambos años. Se comunican prevalencias, intervalos de confianza del 95% y pruebas de hipótesis comparando los indicadores 2005 *versus* 2009 y se informan para cada caso valores de p, calculados mediante la prueba de chi cuadrado con incorporación de las características del muestreo complejo en las pruebas. (14) Dado el elevado tamaño de muestra, se consideraron estadísticamente significativos solamente valores de p menores de 0,01. En este trabajo se informan comparaciones a nivel nacional solamente de los FR de EC.

Se compararon las prevalencias de los principales indicadores de la ENFR 2009 según edad, sexo, ingreso, educación y región y cobertura de obras sociales y prepagas. Las asociaciones se informaron si eran significativas con un nivel de p < 0,01, con la prueba de chi cuadrado con inclusión del diseño de muestra complejo en el análisis. (13)

Resultados

Resultados del relevamiento y participantes

El relevamiento comenzó el 24 de octubre de 2009 y finalizó el 22 de diciembre de 2009.

Resultaron encuestables 42.188 viviendas, que representaron el 89,5% del total de viviendas seleccionadas (47.159). A partir de este conjunto se obtuvo respuesta en 34.934 viviendas; por lo tanto, el rendimiento efectivo de la muestra, medido en viviendas, fue del 82,8%.

En esas viviendas se encontraron 36.080 hogares, es decir que en el 2,6% de las viviendas hubo más de un hogar en la vivienda.

Se obtuvo respuesta en 34.732 hogares correspondientes a 33.655 viviendas. De esta manera, del total de viviendas encuestables de la muestra de origen (42.188) se logró información para la unidad de análisis en el 79,8%.

Del total de viviendas y hogares de la muestra (48.533), en el 10,4% no existía una vivienda habitada. Un 15,2% presentó no respuesta (viviendas habitadas pero con integrantes ausentes, que rechazaron ser encuestados o imposibilidad de realizar la encuesta). La tasa de respuesta total fue del 74,3% (Figura 1).

Principales indicadores: comparaciones 2005 y 2009 y en subgrupos

Actividad física

La inactividad física se incrementó significativamente al 54,9% en relación con el año 2005, que fue del 46,2% (Tabla 1).

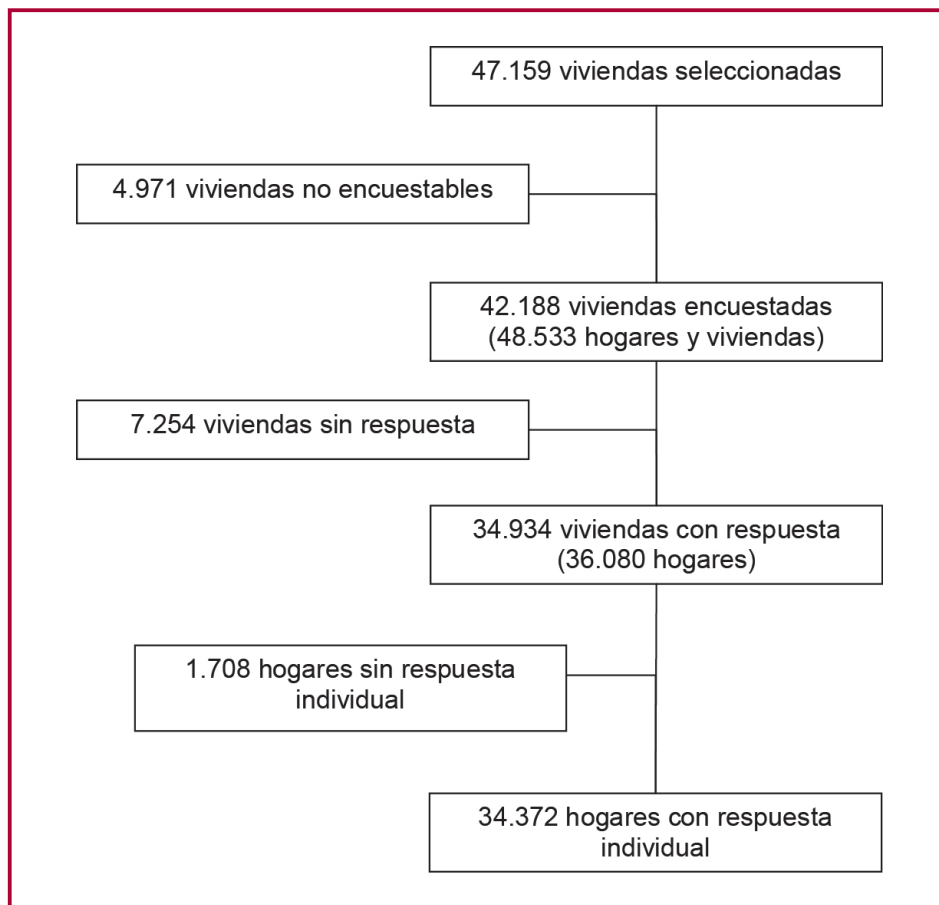


Fig. 1. Diagrama de flujo de participantes.

Principales indicadores	ENFR 2005		ENFR 2009		Valor de p
	Total	IC 95%	Total	IC 95%	
Actividad física baja, %	46,20	(45,1-47,3)	54,90	(53,9-55,9)	< 0,001
Consumo de tabaco, %	29,70	(28,7-30,8)	27,10	(26,3-27,9)	< 0,001
Exposición al humo de tabaco ajeno, %	52,00	(50,8-53,1)	40,40	(39,3-41,4)	< 0,001
Alimentación, % que come diariamente frutas	36,30	(35,2-37,5)	35,70	(34,8-36,7)	0,4418
Alimentación, % que come diariamente verduras	40,00	(38,8-41,2)	37,60	(36,7-38,6)	0,0032
Siempre utiliza sal, %	23,10	(22,1-24,2)	25,30	(24,5-26,2)	0,0024
Obesidad (IMC \geq 30), %	14,6	(13,9-15,4)	18,00	(17,4-18,7)	< 0,001
Control de la presión arterial en los últimos 2 años, %	78,70	(77,6-79,7)	81,40	(80,6-82,1)	< 0,001
Prevalencia de presión arterial elevada, %	34,50	(33,4-35,6)	34,80	(34,0-35,7)	0,623
Control del colesterol (alguna vez), %	72,90	(71,5-74,3)	76,60	(75,5-77,6)	< 0,001
Colesterol elevado (entre los que se midieron), %	27,90	(26,7-29,2)	29,10	(28,2-30,1)	0,1475
Control de la glucemia (alguna vez), %	69,30	(68-70,6)	75,70	(74,8-76,6)	< 0,001

Tabla 1. Comparación de principales indicadores de la ENFR 2005 vs. 2009, total país

En 2009 se observó mayor prevalencia de actividad física baja en mujeres que en hombres (58,5% vs. 50,8%), a mayor edad (a pesar de que entre los 18 y

los 24 años los inactivos fueron el 45,8%), en la región Noreste, en personas de menores ingresos y de menor nivel educativo (Tabla 2).

Peso corporal

Más de la mitad de la población (53,4%) presentó exceso de peso (sobrepeso y obesidad), habiendo aumentado significativamente la obesidad del 14,6% al 18,0%, sin cambios en la prevalencia de sobrepeso, que fue del 35,4% (véase Tabla 1).

Se observó mayor prevalencia de obesidad entre los 50 y los 64 años, en las regiones Patagónica y Cuyo, a menor ingreso y menor nivel educativo (véase Tabla 2).

Alimentación

El 25,4% de la población agregaba siempre sal a las comidas, con un incremento significativo en relación con el 2005, cuando lo hacía el 23,1%. La prevalencia de consumo diario de verduras descendió del 40% en 2005 al 37,6% en 2009 (véase Tabla 1).

En 2009, sólo el 4,8% de la población consumía al menos cinco porciones de frutas y verduras por día. El promedio de consumo diario fue de dos porciones diarias, cuando las recomendaciones indican un consumo de al menos cinco.

Se observó un consumo menor de frutas y verduras a menor edad en la región Patagónica (aunque fue

baja en todo el país), a menor ingreso y menor nivel educativo (véase Tabla 2).

Presión arterial

Una proporción mayor de la población adulta (81,4%) se controló la presión arterial en los últimos dos años, lo cual aumentó en relación con el 2005 (78,7%). De éstos, el 34,5% presentó presión arterial elevada en al menos una consulta, sin cambios significativos respecto del 2005 (véase Tabla 1).

Se observó mayor presión arterial elevada a mayor edad en las regiones Noreste y Cuyo, a menor ingreso y menor educación. Se observó mayor medición de la presión arterial en mujeres, a mayor edad, en las regiones Pampeana-GBA y Cuyo, a mayor ingreso y educación y en presencia de cobertura de obras sociales y prepagas (Tabla 3).

Colesterol

El control del colesterol se incrementó del 72,9% en 2005 al 76,6% en 2009 (en varones mayores de 35 años y mujeres mayores de 45 años). El 29,1% de la población

ENFR 2009		Actividad física baja (%)	Consumo de tabaco (%)	Porciones diarias de frutas y verduras	Obesidad (%)	Presión arterial elevada (%)	Colesterol elevado (%)	Diabetes o glucemia elevada (%)
Sexo	Varón	50,8	32,4	1,9	19,1	33,5	29,7	8,9
	Mujer	58,5	22,4	2,1	17,1	35,9	28,7	10,2
Grupos etarios	18-24 años	45,8	28,8	1,7	6,6	14,2	13,0	3,6
	25-34 años	49,2	33,3	1,8	12,8	20,2	16,4	4,3
	35-49 años	54,9	30,3	1,9	21,1	28,9	24,1	7,9
	50-64 años	59,3	27,9	2,2	27,3	47,2	39,0	15,1
	65 y + años	66,9	10,2	2,4	20,1	63,0	39,7	19,0
Región	Pampeana y GBA	55,1	27,4	2,0	17,8	34,5	28,4	9,4
	Noroeste	44,3	26,2	1,9	18,8	35,1	35,7	10,5
	Noreste	63,3	22,3	1,9	16,6	37,0	27,7	8,9
	Cuyo	59,7	29,1	2,0	19,4	37,0	30,6	10,3
	Patagonia	55,4	29,8	1,9	19,9	33,1	29,4	10,2
Estrato de ingreso	0-1.750 \$	56,0	27,7	1,8	20,1	41,9	32,1	10,8
	1.750-4.000 \$	54,1	26,5	2,1	18,0	32,2	27,8	9,3
	> 4.000 \$	51,8	28,2	2,2	14,6	27,4	26,8	7,3
Nivel educativo	Primario incompleto	64,0	23,0	1,8	26,6	54,3	39,3	15,3
	Secundario incompleto	56,8	29,9	1,9	21,1	40,5	32,5	10,8
	Secundario completo o más	51,4	25,8	2,1	13,9	26,3	24,9	7,4
Cobertura	Obras sociales y prepagas	55,7	24,3	2,1	17,5	36,0	29,8	10,5
	Sólo pública	52,4	34,0	1,7	19,2	32,0	25,6	7,3
TOTAL		54,9	27,1	2,0	18,0	34,8	29,1	9,6

Tabla 2. Prevalencias de nivel bajo de actividad física, consumo de tabaco, ingesta de frutas y verduras, presión arterial elevada, colesterol elevado y diabetes/glucemia elevada: total país, según sexo, grupo etario, región, ingreso, educación y cobertura de salud. ENFR 2009

manifestó que tenía colesterol elevado. La prevalencia de colesterol elevado se incrementó pero en forma no estadísticamente significativa, del 27,9% la 29,1%, entre los que se midieron (véase Tabla 1).

Se observó mayor prevalencia de colesterol elevado a mayor edad, en la región Noroeste, a menor ingreso, menor nivel educativo y en personas con cobertura sólo pública. La medición de colesterol fue mayor en mujeres, a mayor edad, en la región Pampeana y Gran Buenos Aires (GBA), a mayor ingreso y educación y en presencia de cobertura de obras sociales y prepagas (véase Tabla 3).

Diabetes

El control de la glucemia se incrementó del 69,3% al 75,7%. La prevalencia de diabetes o glucemia elevada se incrementó del 8,4% en 2005 al 9,6% en 2009 (véase Tabla 1). La medición de glucemia fue mayor en mujeres, a mayor edad, en la región Pampeana-GBA, a mayor ingreso y educación y con cobertura de obras sociales y prepagas. La prevalencia de diabetes fue mayor a mayor edad, a menor ingreso y educación (véase Tabla 3).

Tabaco

El consumo de tabaco se redujo en forma significativa pero en escasa magnitud, del 29% al 27,1%. La exposición al humo de tabaco ajeno se redujo en forma significativa, del 50% al 40,4% (véase Tabla 1).

El consumo de tabaco fue mayor en hombres, entre los 25 y los 34 años, en Cuyo y la Patagonia, y en las personas con cobertura sólo pública (véase Tabla 2).

Discusión

Entre 2005 y 2009 se observó un incremento significativo de la inactividad física y una alimentación menos saludable. A su vez, y probablemente como consecuencia, se registró un incremento de la obesidad, la diabetes y el colesterol elevado. No se observaron cambios en la prevalencia de presión arterial elevada.

El consumo de tabaco y la exposición al humo de tabaco ajeno se redujeron en todo el país, aunque en forma moderada para el consumo de tabaco. El consumo de alcohol en niveles de riesgo continúa siendo elevado en hombres jóvenes y de mediana edad.

Se incrementaron el acceso y la realización de prácticas de rastreo, como medición de la presión arterial, colesterol y glucemia, aunque con diferencias regionales y por tipo de cobertura de salud.

Prácticamente todos los FR evaluados presentaron peores resultados en poblaciones más desfavorecidas.

Los resultados de esta encuesta reafirman la necesidad de intensificar los esfuerzos en estrategias efectivas de prevención y control, en especial en FR prioritarios: alimentación saludable, vida activa y tabaco.

Es necesario intensificar la respuesta para detener y revertir el avance de esta epidemia. Evidencia de ello es el aumento de la obesidad y la diabetes, consecuencia probablemente de una alimentación menos saludable con una reducción del consumo de frutas y verduras, y una disminución de la actividad física.

La mayor realización de mediciones de presión arterial, glucemia y colesterol constituye un avance

ENFR 2009		Control de la presión arterial (%)	Control del colesterol (hombres > 35, mujeres > 45) (%)	Control de la glucemia (%)
Sexo	Varón	76,1	70,2	69,1
	Mujer	86,0	83,7	81,4
Grupos etarios	18-24 años	64,5	0,0	55,2
	25-34 años	76,8	0,0	68,4
	35-49 años	80,3	62,2	76,1
	50-64 años	90,7	81,3	87,2
	65 y + años	95,4	88,4	92,2
Región	Pampeana y GBA	82,2	78,8	78,6
	Noroeste	77,5	68,0	66,6
	Noreste	77,5	66,4	60,9
	Cuyo	83,9	74,6	76,1
	Patagonia	79,6	74,8	74,4
Estrato de ingreso	0-1.750 \$	78,3	70,2	69,2
	1.750-4.000 \$	83,0	78,4	78,6
	> 4.000 \$	86,5	87,7	85,1
Nivel educativo	Primario incompleto	82,2	70,3	71,2
	Secundario incompleto	78,5	73,8	71,4
	Secundario completo o más	83,5	82,0	80,2
Cobertura	Obras sociales y prepagas	86,5	82,4	82,2
	Sólo pública	69,8	54,8	60,6
TOTAL		81,4	76,5	75,7

Tabla 3. Prevalencias de control de presión arterial en los últimos 2 años, control del colesterol y la glucemia: total país, según sexo, grupo etario, región, ingreso, educación y cobertura de salud. ENFR 2009

significativo, que debe ir acompañado de una respuesta apropiada del sector sanitario para su manejo adecuado.

La reducción en la prevalencia de tabaquismo es escasa en relación con países que implementaron políticas abarcadoras en cumplimiento del Convenio Marco para el Control del Tabaco. (15) La Argentina aún no ha ratificado ese tratado y sólo recientemente ha logrado sancionar una legislación nacional que contemple las medidas correspondientes, que recién se encuentra en proceso de implementación. Las leyes provinciales han sido efectivas en reducción de la exposición al humo de tabaco ajeno, pero es necesario profundizar la implementación de políticas efectivas a nivel provincial y en especial a nivel nacional.

Las políticas de control de las EC más costo-efectivas son las orientadas hacia los FR, como las medidas de control del tabaco (16) (control de precios, prohibición de la publicidad, promoción y patrocinio, advertencias sanitarias fuertes, ambientes 100% libres de humo y tratamiento de la adicción al tabaco), alimentación saludable [reducción de contenido de sodio (17) y de grasas *trans* en los alimentos, educación alimentaria, mayor oferta y acceso a alimentos saludables, mayor consumo de frutas y verduras] (18) y vida activa (mejora de acceso a lugares para realización de actividad física, transporte activo, mayor utilización del transporte público, modificaciones del diseño urbano y transporte, organización de actividades grupales y comunitarias). (19) En el sector salud, las acciones más costo-efectivas en la atención primaria son la prevención cardiovascular orientada al riesgo global. (20)

Los FR son más prevalentes en poblaciones menos favorecidas, que se empobrecen aún más con la aparición de las EC. Además, tienen peor acceso a cuidados de la salud una vez que enferman. De los determinantes de las EC, muchos están en manos de actores por fuera de la salud, como la industria de la alimentación, la planificación urbana y las políticas económicas. Estos actores deben ser convocados para formar parte también de la solución. Ninguna estrategia será efectiva si no se consideran en conjunto aspectos individuales y poblacionales. (21) Los servicios de salud en forma aislada no podrán contener la problemática de las EC si no se modifican los entornos y se establecen marcos regulatorios adecuados, tanto de la demanda como de la oferta de productos y servicios, y otras estrategias poblacionales.

Para hacer frente a la problemática de las EC, en 2008 el Ministerio de Salud de la Nación creó un área específica para la prevención y control de las ECNT, la Dirección de Promoción de la Salud y Control de ECNT. A través de la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, lanzada en 2009 (22) y sus componentes, como Plan Argentina Saludable, Programa Nacional de Control del Tabaco, Programa de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares y Programa Nacional de Diabetes, se han impulsado acciones de control del tabaco, alimentación saludable (reducción de sodio y de grasas *trans* de los

alimentos, promoción del consumo de frutas y verduras), vida activa y reorientación de servicios de salud para la prevención de ECNT y atención de pacientes con condiciones crónicas. Se conformó también una Comisión Nacional de Enfermedades No Transmisibles, para aunar esfuerzos de los sectores involucrados como otros sectores del Estado (economía, agricultura, desarrollo social), la industria de la alimentación, las sociedades científicas, universidades y expertos. Recientemente, en el contexto de esta estrategia, se reglamentó también el Programa Nacional de Prevención de Enfermedades Cardiovasculares.

A pesar de estas iniciativas, las acciones deben intensificarse aún más para que se logre revertir esta epidemia. Una oportunidad para que jefes de estado de todo el mundo eleven en sus agendas esta temática fue la Cumbre de Enfermedades No Transmisibles que se realizó en las Naciones Unidas en septiembre de 2011. (23) El debate se centró en que a pesar de que ya contamos con suficiente evidencia de cómo prevenir y combatir las ECNT, las acciones todavía son débiles en todo el mundo, en muchos países más por falta de decisión política que por falta de evidencia o capacidades. (24) Y a pesar de que su prevención y control impresionen costosas, los costos para toda la sociedad de las ECNT son crecientes y contribuyen al incremento de la pobreza y freno al desarrollo, por lo cual la inversión en ECNT es un mecanismo de alivio de la pobreza y de promoción del desarrollo.

Como limitaciones de esta encuesta podríamos mencionar la ausencia de mediciones antropométricas y de laboratorio. La realización de estas mediciones implicaría mayores costos y probable imposibilidad de llevar a cabo la encuesta periódicamente y con representatividad poblacional. En 2003 se realizó un estudio de validación donde la autorreferencia presentó muy buena correlación con las mediciones objetivas. (9) Los indicadores obtenidos por autorreferencia son útiles a nivel poblacional, aún más si se sostiene la misma metodología a través del tiempo, lo que permite evaluar tendencias, que probablemente sean más útiles que estimaciones únicas. Sin embargo, se ha propuesto la realización en una submuestra de esta encuesta de mediciones antropométricas y de laboratorio, que nos permitirán no sólo continuar validando esta encuesta, sino también obtener información complementaria muy valiosa.

La información resultante de esta encuesta está destinada a su utilización por diversas audiencias, como decisores políticos, equipos técnicos, instituciones académicas, en especial para elevar en la agenda sanitaria esta problemática y al mismo tiempo contribuir como insumo para el diseño, evaluación y monitorización de las políticas de prevención y control. (25)

El esfuerzo de realizar este relevamiento contribuye a fortalecer y consolidar la vigilancia de las enfermedades no transmisibles y sus FR, articulándose con otras fuentes de datos existentes, como estadísticas vitales y datos de morbilidad, para brindar herramientas necesa-

rias para una toma de decisiones basada en evidencias. El carácter periódico de la ENFR le otorga un valor agregado desde la perspectiva de la vigilancia, centrándose en la monitorización de tendencias y su interpretación tanto de FR como de determinantes sociales.

Conclusiones

Los resultados de la ENFR 2009 reafirman la relevancia de las ECNT y sus FR, en especial los FR de las EC para la salud poblacional en la Argentina. Las acciones de prevención y control deben intensificarse; se requiere además un cambio de paradigma para lograr resultados favorables. Este cambio se relaciona con considerar a las ECNT como una problemática de toda la sociedad, determinada por fuerzas ajenas al sector salud, y es a través del cambio de estos determinantes y el trabajo conjunto de actores sanitarios con actores de otros sectores de gobierno, del sector privado y de la sociedad civil que podremos revertir esta realidad. Ejemplos de ello son la reciente sanción de la ley nacional de control del tabaco, la eliminación de las grasas *trans* de los alimentos progresiva hasta 2014 y los acuerdos voluntarios de reducción de sodio de alimentos procesados.

Bibliografía

1. Cause specific mortality and morbidity. En: World Health Statistics 2010. Organización Mundial de la Salud, 2010. Ginebra, Suiza.
2. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. Organización Mundial de la Salud 2005. Ginebra, Suiza.
3. Defunciones por causas, Argentina, 2008. Dirección de Estadísticas e Información, Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, Argentina.
4. Browson R, Remington P, Wegener M. Chronic Disease Epidemiology and Control. Third Edition American Public Health Association, Washington DC, 2006.
5. Disease Control Priorities in Developing Countries. World Bank, Washington DC, 2006.
6. Guide to community preventive services: Evidence based recommendations for programs and policies to promote population health. Disponible en <http://www.thecommunityguide.org>. Acceso el 28 de enero de 2011.
7. Nissinen A, Berrios X, Puska P. Community-based noncommunicable disease interventions: lessons from developed countries for developing ones. Bulletin of the World Health Organization 2001;79:963-70.
8. Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Aspectos metodológicos. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2006. Disponible en http://www.msal.gov.ar/hm/Site/enfr/contenidos/PDF/02_Metodologicos.pdf. Acceso el 28 de enero de 2011.
9. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005. Disponible en http://msal.gov.ar/ENT/VIG/Publicaciones/Encuestas_Poblacionales/Encuestas_Poblacionales.aspx
10. Boletín Epidemiológico Especial. Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles, Ministerio de Salud de la Nación, 2004. Disponible en http://www.msal.gov.ar/hm/Site/enfr/contenidos/PDF/boletin_especialENT.pdf. Con acceso el 28 de enero de 2011.
11. Herramienta para Vigilancia de ENTs: Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. Disponible en <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/ncd-surv-tools.htm>. Acceso el 28 de enero de 2011.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Indicators for chronic disease surveillance. MMWR 2004;53(11):1-89.
13. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. La nueva Encuesta Permanente de Hogares, 2003. Disponible en http://www.indec.meccon.gov.ar/nuevaweb/cuadros/4/Metodologia_EPHContinua.pdf#search%22definiciones%20EPH%22. Con acceso el 28 de enero de 2011.

mecon.gov.ar/nuevaweb/cuadros/4/Metodologia_EPHContinua.pdf#search%22definiciones%20EPH%22. Con acceso el 28 de enero de 2011.

14. Levy P, Lemeshow S. Sampling of populations: Methods and applications. 4th ed. New Jersey: Wiley Interscience; 2008.
15. WHO Framework Convention on Tobacco Control. World Health Organization. Ginebra, 2003.
16. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008. The MPOWER Package. World Health Organization. Ginebra, 2008.
17. Gaziano TA, Galea G, Reddy KS. Scaling up interventions for chronic disease prevention: the evidence. Lancet 2007;370:1939-46.
18. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, Lee YY, Guajardo-Barron V, Chisholm D. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. Lancet 2010;376:1775-84.
19. Task Force on Community Preventive Services. Physical activity. En: Zaza S, Briss PA, Harris KW, editors. The Guide to Community Preventive Services: What Works to Promote Health? Atlanta (GA): Oxford University Press 2005:80-113.
20. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, Reddy KS, Farzadfar F, Lozano R, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. Lancet 2007;370:2054-62.
21. Beaglehole R, Horton R. Chronic diseases: global action must match global evidence. Lancet 2010;376:1619-21.
22. Boletín Oficial 14/10/2010. Resolución N° 1083/09 Ministerio de Salud - Estrategia Nacional para la Prevención y Control de Enfermedades no Transmisibles y el Plan Nacional Argentina Saludable. Disponible en <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=20100114>. Con acceso el 28 de enero de 2011.
23. Mbanya JC, Squire S, Cazap E, Puska P. Mobilizing the world for chronic NCDs. Lancet 2011;377:536-7.
24. Geneau R, Stuckler D, Stachenko S, McKee M, Ebrahim S, Basu S, et al. Raising the priority of preventing chronic diseases: a political process. Lancet 2010;376:1689-98.
25. Ottoson J, Wilson D. Did they use it? Beyond the collection of surveillance information. En: McQueen D, Puska P. Global Behavioural Risk Factor Surveillance. Springer, New York, 2003.

3. EVALUACIÓN GLOBAL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. CÁLCULO DEL RIESGO

Miembros: Dres. Horacio Zylbersztein^{MTSAC} y Mariano Giorgi^{MTSAC}

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en adultos de mediana y avanzada edad en la mayoría de los países desarrollados y también en los que se encuentran en vías de desarrollo. (1) Según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas patologías causaron aproximadamente el 30% de los 58 millones de fallecimientos por todas las causas en el año 2005, de las cuales casi el 80% ocurren en los países en vías de desarrollo. En estos países se prevé un aumento de fallecimientos por enfermedades no transmisibles levemente inferior al 20% hacia el año 2015, de los cuales el 50% serán por patología cardiovascular. (2, 3) El aumento que se espera de la mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) se debe al aumento de la esperanza de vida. Éste, a su vez, se relaciona con mejoras en la economía y en las políticas de salud pública con disminución de enfermedades infecciosas, menor mor-

talidad infantil y perinatal, además de la corrección de ciertos aspectos nutricionales. (4) Por otra parte, la industrialización y el desarrollo de la sociedad se acompañan de la adquisición de hábitos de vida poco saludables, con una gran prevalencia de sedentarismo, peso elevado y consumo de tabaco: se observa así una prolongada exposición a los factores de riesgo vascular. Existe evidencia de que la edad, la hipertensión arterial (HTA), el tabaquismo, la dislipidemia y la diabetes son los mayores factores que favorecen el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, interactuando entre sí y, además, potenciando sus efectos. (5)

Las ECA pueden producir una discapacidad considerable en el mundo y ser causantes del importante aumento de los gastos en salud, que están en relación con el envejecimiento de la población. El incremento de los costos asistenciales por estas enfermedades comportan una gran carga, tanto para los pacientes como para la población general. En la Unión Europea se calcula que los costos por ECA son de aproximadamente 169 mil millones de euros anuales. Los gastos por asistencia médica serían del 62% y las pérdidas relacionadas con menor productividad serían del 21%.

Una parte considerable de la morbimortalidad cardiovascular se podría llegar a prevenir mediante estrategias de base poblacional; así, las intervenciones con una buena relación costo-efectividad podrían estar al alcance de los individuos, tanto de los que presentan riesgo elevado de eventos como de los que ya los desarrollaron. (4, 6) La teoría epidemiológica indica que, en comparación con el tratamiento intensivo individual de los pacientes de riesgo alto, pequeñas mejoras en la distribución global del riesgo en una población aportarán ganancias mayores en la reducción de la enfermedad cuando los trastornos subyacentes que comportan el riesgo estén extendidos en la población. (7, 8)

Estas estrategias ayudarán a las personas sanas a seguir en esta condición y a las que poseen un riesgo elevado y a quienes tienen una ECA ya establecida a adoptar hábitos saludables de vida. Sin embargo, es necesario implementar políticas combinadas de estrategias de base poblacional con las medidas dirigidas a los individuos que poseen riesgo alto de ECA, ya que las primeras por sí solas no lograrían disminuir en forma inmediata la morbimortalidad por estas enfermedades.

Las estrategias de base poblacional deben tender a modificar los factores socioeconómicos, ambientales y de estilo de vida. Deberían identificar a los individuos de riesgo alto e implementar las medidas de prevención secundaria adecuadas en las personas con eventos vasculares establecidos. El objetivo es reducir el riesgo vascular en la población, modificando la distribución de los factores de riesgo hacia niveles favorables y modificando tanto el entorno como las costumbres de vida. Se pretende disminuir la incidencia de nuevos eventos vasculares agudos y/o retrasar su aparición y la progresión hacia cuadros crónicos. Se deben planificar políticas adecuadas de salud pública que tengan alcance nacional y estén dotadas de recursos suficientes. La

estrategia poblacional tiene el inconveniente de que para prevenir un solo evento es necesario intervenir en muchos individuos, con la paradoja de que una medida preventiva que aporta un beneficio a la población aporta poco a cada individuo en particular. Se debe tomar en cuenta el número necesario de habitantes a tratar para evitar un evento, ya que puede diferir en las distintas poblaciones o en los subgrupos poblacionales en relación con la distribución y la prevalencia de los factores de riesgo vascular. (9) En general, las intervenciones de ámbito poblacional son las que tienen mayor potencial de prevención. El World Health Report 2002 promueve acciones preventivas para reducir el consumo de tabaco, disminuir la ingestión de grasas saturadas y de sal, con mayor consumo de frutas y verduras, reducir el peso e incrementar la actividad física. (10)

Las estrategias de riesgo alto conducen a la intervención apropiada a la persona que podrá obtener mayores beneficios, con un uso de los recursos con mejor relación costo-efectividad. Se podría así reducir el riesgo vascular en los individuos que se encuentran en la parte más alta de la distribución del riesgo.

La intervención sólo sobre las personas con mayor probabilidad de obtener beneficios tiene gran repercusión en la salud de un país cuando hay un gran número de casos. Existe evidencia acerca de que el grupo con mayor probabilidad de obtener efectos beneficiosos con la reducción de un factor de riesgo, como puede ser la hipercolesterolemia, es el formado por individuos que además tienen una combinación de otros factores de riesgo, por ejemplo, tabaquismo, HTA, sedentarismo, obesidad, etc. El diseño de las acciones sobre individuos que tienen una combinación de factores de riesgo es más eficaz que el tratamiento en forma aislada de la HTA o del colesterol elevado. Esta intervención se denomina “abordaje de riesgo absoluto”. (4)

En la práctica, ambas estrategias se deberían combinar, complementándose entre sí. El equilibrio entre ellas dependerá del nivel de riesgo absoluto y de su distribución en cada población.

Evaluación del riesgo vascular. Puntajes de riesgo

Se deberá evaluar el riesgo de una persona de sufrir un evento vascular en los siguientes 10 años. Predecir las posibilidades que tiene un individuo de desarrollar un episodio cardiovascular agudo es un desafío médico. Los estudios epidemiológicos han permitido identificar las variables que se asocian con una probabilidad mayor de generar estos cuadros clínicos. Desde la publicación del estudio INTERHEART tenemos evidencia de que nueve variables se pueden relacionar con el 90% del riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM). La dislipidemia, la HTA, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes y el estrés fueron los factores más importantes y determinantes del riesgo. Por otro lado, la práctica de actividad física, la ingesta regular de frutas y verduras y el consumo de cantidades limitadas de alcohol podrían llegar a tener un efecto protector. (11, 12)

El cálculo de riesgo total de un individuo se basa en la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la concentración de colesterol plasmático, la presión arterial, la presencia de diabetes mellitus y el tabaquismo. (2) Dado que la ECA tiene un origen multifactorial, para estimar el riesgo de personas que aparentemente están sanas de presentar un evento vascular, es importante considerar todos los factores de riesgo en forma simultánea. Los factores de riesgo, al interactuar entre sí, podrían potenciar sus efectos; de tal manera, un individuo que posea varios factores de riesgo, aunque sean de poca cuantía, puede encontrarse en mayor riesgo que otro que tenga un solo factor de riesgo, aunque éste sea de elevada magnitud.

Además, se debe tener en cuenta el efecto de la exposición a los factores de riesgo a lo largo de la vida.

El enfoque multifactorial en la prevención primaria de la ECA tiene una serie de aspectos para considerar:

- El concepto de riesgo continuo sustituye a la clasificación dicotómica de los factores de riesgo.
- El umbral de riesgo absoluto para aplicar tratamiento no está fijado.
- El tratamiento se dirige a individuos con un riesgo absoluto de ECA más alto.
- El efecto beneficioso puede ser máximo en pacientes con un riesgo multifactorial elevado.
- Se evita el tratamiento de factores de riesgo aislados en individuos con un riesgo multifactorial bajo.

Además, el médico deberá tomar en cuenta otros factores clínicos para realizar el cálculo del riesgo de una persona. Se deberá investigar la presencia de antecedentes familiares de enfermedad vascular o la presencia de afección de órgano blanco, como pueden ser hipertrofia ventricular, retinopatía, microalbuminuria, etc.

Si bien la aparición de eventos vasculares es menos probable en individuos con un riesgo bajo, no existe un nivel de seguridad y puede esperarse en ellos la aparición de un episodio de ECA, ya que constituyen la parte mayoritaria de cualquier población.

Se han desarrollado diversos métodos para el cálculo del riesgo vascular de un individuo mediante tablas, gráficos o programas informáticos, que se han incorporado a las guías de las diversas sociedades científicas. Este cálculo del riesgo se basa en las funciones de riesgo observadas en estudios epidemiológicos. Es decir, las tablas de riesgo son métodos simplificados de estimación, basados en funciones matemáticas que modelizan el riesgo de individuos de distintas cohortes de poblaciones seguidas generalmente por 10 años. Estas funciones permiten estimar el exceso de riesgo de un individuo respecto del promedio de la población a la que pertenece. A partir de la información epidemiológica de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular de una muestra representativa de la población, se establece un algoritmo matemático que permite obtener el porcentaje de individuos con cada combinación de factores de riesgo que pueden desarrollar un evento vascular a los 10 años. La muestra

debe ser representativa de la población en la que se originó, ya que el proceso de elaboración o de desarrollo de determinado puntaje exige que los datos con los que se modelizan las funciones sean representativos de la población cuyo riesgo se trata de evaluar. La estimación del riesgo llevada al nivel individual sustenta la toma de decisiones para implementar las medidas preventivas. (13-15)

Las primeras tablas de cálculo de riesgo se desarrollaron a partir de las observaciones del estudio Framingham. (13, 16)

Se recomienda el uso de sistemas de puntuación para la evaluación del riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Los puntajes han demostrado que son de utilidad para homogeneizar métodos de evaluación y criterios de diagnóstico y tratamiento favoreciendo el uso de estrategias basadas en la mejor evidencia médica disponible. Por ello se recomienda como indicación de clase I. En relación con el nivel de evidencia, se considera de tipo B dado que la evidencia que avala su utilización proviene de estudios epidemiológicos de cohorte.

1. El puntaje de Framingham, basado en tablas, fue modificado a lo largo del tiempo, adaptándose a las nuevas evidencias surgidas de los recientes estudios epidemiológicos y de intervención además de los diversos consensos de expertos (1) (Tablas 1 y 2). En 2008 se actualizó el puntaje de riesgo en base al Framingham Heart Study para el cálculo de riesgo de enfermedad cardiovascular general. (5)

Para el cálculo del riesgo de evento coronario se tomaron en cuenta los siguientes ítems: edad, las concentraciones plasmáticas de colesterol total y de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), el antecedente de tabaquismo y de diabetes, además de los niveles de presión arterial sistólica, tanto en los individuos sin tratamiento como los que fueron tratados. A cada uno de estos ítems se le aplica un valor determinado, que clasifica a los pacientes en riesgo bajo (< 6%), riesgo moderado (6-9%), riesgo moderadamente alto (10-20%) y riesgo alto (> 20%). Cuando la suma de los valores de los ítems es menor de 6, corresponde a un riesgo bajo, inferior al 6% a los 10 años o, lo que es lo mismo, menor del 0,6% al año. Si la suma de los valores de los ítems es una cifra entre 6 y 9, el riesgo es moderado, del 6% al 9% a los 10 años, o de 0,6-0,9% a un año. Cuando la suma de los factores es de entre 10 y 20, el riesgo es moderadamente alto, que equivale a un riesgo de evento vascular a los 10 años del 10% al 20%, o del 1% al 2% al año. Por último, si la suma de los factores en un individuo es mayor de 20, tiene un riesgo elevado de evento vascular a los 10 años, superior al 20%, o equivalente a más del 2% al año. (17)

El puntaje de Framingham tiene la ventaja de que es ampliamente conocido y relativamente fácil de utilizar. Sin embargo, como cualquier método, tiene limitaciones. Entre ellas, fundamentalmente analizó

Tabla 1. Framingham Risk Score 2008. Puntaje y riesgo cardiovascular en hombres (adaptada de cita 5)

Puntaje Puntos	Edad (años)	C-HDL (mg/dl)	CT (mg/dl)	PAS no tratada (mm Hg)	PAS tratada (mm Hg)	Tabaquismo	Diabetes
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	< 160	120-129	< 120	No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Sí
4			280+		140-159	Sí	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
Riesgo cardiovascular Puntos		Riesgo					
≤ - 3	< 1						
-2	1,1						
-1	1,4						
0	1,6						
1	1,9						
2	2,3						
3	2,8						
4	3,3						
5	3,9						
6	4,7						
7	5,6						
8	6,7						
9	7,9						
10	9,4						
11	11,2						
12	13,2						
13	15,6						
14	18,4						
15	21,6						
16	25,3						
17	29,4						
18+	> 30						

C-HDL: Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad. CT: Colesterol total. PAS: Presión arterial sistólica.

a una población blanca anglosajona, por lo que para aplicarla a otras poblaciones habría que adaptarla a estos grupos. Si bien han aparecido publicaciones en diversas regiones en las que su aplicación resultó adecuada, se ha podido comprobar una sobrestimación del riesgo vascular en varios países, entre ellos, los del sur de Europa. Tampoco analiza la presencia de

antecedentes familiares de enfermedad vascular. (18)

Se recomienda el uso del sistema de puntuación de Framingham para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje

Puntaje Puntos	Edad (años)	C-HDL (mg/dl)	CT (mg/dl)	PAS no tratada (mm Hg)	PAS tratada (mm Hg)	Tabaquismo	Diabetes
-3				< 120			
-2		60+					
-1		50-59			< 120		
0	30-34	45-49	< 160	120-129		No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-159	120-129		
3			200-239		130-139	Sí	
4	40-44		240-279	150-159			Sí
5	45-49		280+	160+	140-159		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
Riesgo cardiovascular							
Puntos	Riesgo						
≤ 2	< 1						
-1	1						
0	1,2						
1	1,5						
2	1,7						
3	2						
4	2,4						
5	2,8						
6	3,3						
7	3,9						
8	4,5						
9	5,3						
10	6,3						
11	7,3						
12	8,6						
13	10						
14	11,7						
15	13,7						
16	15,9						
17	18,5						
18	21,5						
19	24,8						
20	28,5						
21+	> 30						

C-HDL: Colesterol transportado por lipoproteínas de alta densidad. CT: Colesterol total. PAS: Presión arterial sistólica.

Tabla 2. Framingham Risk Score 2008. Puntaje y riesgo cardiovascular en mujeres (adaptada de cita 5)

validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

2. En 2001, el **National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines, ATP III**, recomendó el uso del puntaje de

Framingham y determinó tres categorías de riesgo cardiovascular a los 10 años, < 10%, de 10% a 20% y > 20%, y los objetivos a conseguir con el tratamiento de la disminución de la concentración plasmática del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en relación con el nivel de riesgo del paciente

que se evaluaba. En el nivel más alto se incluían a los pacientes con enfermedad coronaria o equivalente, como aneurisma de la aorta, enfermedad carotídea o arterial de los miembros inferiores de causa aterosclerótica, accidente cerebrovascular (ACV) o diabetes. En ellos, el objetivo del tratamiento era conseguir un C-LDL < 100 mg/dl. En la categoría intermedia se encontraban los pacientes con dos o más factores de riesgo. El objetivo a alcanzar con el tratamiento era un C-LDL < 130 mg/dl. En la categoría de menor riesgo, que abarcaba a los pacientes sin factores de riesgo o con uno solo, el objetivo deseable era un C-LDL < 160 mg/dl. (19)

En 2004 se propuso una modificación del ATP III, principalmente en las escalas de riesgo. En el nivel más elevado de riesgo con más del 20% a los 10 años, el objetivo del tratamiento del C-LDL es una concentración plasmática menor de 100 mg/dl, y en los de riesgo muy alto, inferior a 70 mg/dl. En el nivel intermedio, los pacientes con dos o más factores de riesgo y un puntaje a los 10 años del 10-20% se incluyeron en la categoría de riesgo moderadamente alto. En ellos, el objetivo del tratamiento del C-LDL es una concentración plasmática menor de 130 mg/dl, considerándose el uso de drogas con valores superiores a 130 mg/dl. Los que a los 10 años tenían un puntaje menor del 10% se consideraron de riesgo moderado y con el objetivo de conseguir concentraciones inferiores a 130 mg/dl, considerándose valores superiores a 160 mg/dl para el uso de drogas. La categoría inferior de riesgo comprende a los pacientes con un factor de riesgo o ninguno y el objetivo de C-LDL es una concentración menor de 160 mg/dl. (20)

Se recomienda el uso del sistema de puntuación del NCEP - ATP III para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

3. Hace pocos años se desarrolló el puntaje de Reynolds como método para tratar de determinar el riesgo cardiovascular global en mujeres sanas. Para ello se evaluaron 24.558 mujeres de 45 o más años inicialmente sanas de la cohorte del Women's Health Study, entre 1992 y 2004. Este puntaje luego también fue validado en el sexo masculino, mediante el estudio de 10.407 hombres de 50 o más años, de la cohorte del Physicians Health Study II, entre 1995 y 2008. Este algoritmo estima el riesgo a los 10 años de eventos cardiovasculares compuestos por infarto agudo de miocardio, ACV, revascularización coronaria y muerte cardiovascular.

En el puntaje de Reynolds se evalúan edad, presión arterial sistólica, hemoglobina A1c (si el paciente es diabético), tabaquismo, colesterol total, C-HDL, proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) e historia familiar de

IAM antes de los 60 años. En comparación con la evaluación de los pacientes por el puntaje de Framingham, la utilización del de Reynolds, con la incorporación de la PCRus y de la historia familiar de IAM, permite mejorar la predicción del riesgo cardiovascular global mediante la reclasificación de los pacientes, tanto a un nivel de riesgo mayor como a uno menor. (21, 22)

Se recomienda el uso del sistema de puntuación de Reynolds para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

4. También se confeccionaron otras tablas en distintas regiones. Entre ellas, el puntaje de PROCAM, que analizó a una población de hombres en Münster, Alemania. Su objetivo fue analizar los factores de riesgo de enfermedad coronaria en dicho país, mejorar la predicción, la detección precoz y realizar recomendaciones para la prevención primaria de estos cuadros clínicos. Se reclutaron 5.389 hombres de 35 a 65 años entre 1979 y 1985 y el seguimiento fue de 10 años. No debían tener evidencia de IAM, ACV previos o de alteraciones isquémicas observables en el electrocardiograma. Se analizaron: edad, C-LDL, C-HDL, triglicéridos, tabaquismo, presión arterial, antecedentes de enfermedad coronaria y diabetes. Se clasificaron de riesgo alto los sujetos con una probabilidad superior al 20% de desarrollar algún evento vascular a los 10 años. Estos individuos eran el 7,5% de la cohorte analizada. (23)

Se recomienda el uso del sistema de puntuación de PROCAM para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

5. El puntaje QRISK (Inglaterra) se elaboró recientemente. Se evaluó una cohorte de 1,28 millones de personas de ambos sexos (50,4%, mujeres), reclutadas entre 1995 y 2007, libres de enfermedad vascular y diabetes, de entre 35 y 74 años. La mediana de seguimiento fue de 6,5 años, pero más de 300 mil fueron evaluadas por más de 10 años. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, estatus tabaquista, presión arterial sistólica, relación colesterol total/C-HDL, índice de masa corporal, antecedente de enfermedad coronaria en familiares de primera línea antes de los 60 años, falta de contención o deprivación social y existencia de tratamiento con drogas antihipertensivas. La incidencia cruda de enfermedad cardiovascular fue de 7,96 por mil personas/año. El 6,6% de las mujeres presentaron algún evento vascular a los 10 años; de la misma manera, el 9,28% de los hombres. El 8,5% de todos los

individuos analizados tenían riesgo alto, es decir, una probabilidad superior al 20% a los 10 años de eventos vasculares. Este puntaje de riesgo se adapta mejor a la población inglesa que el puntaje de Framingham, ya que éste tiende a sobrestimar el riesgo de eventos en la población estudiada, además de adicionar los datos de antecedentes familiares de enfermedad vascular y de la falta de contención social. (24)

Se recomienda el uso del sistema de puntuación QRISK para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

6. Recientemente se publicó el **puntaje ASSIGN**, realizado en Escocia. Se estudió una cohorte de 6.540 hombres y 6.757 mujeres de entre 30 y 74 años, seguida desde 1984 hasta 1995, inicialmente libres de enfermedad cardiovascular. Se evaluó la aparición de evento, enfermedad o muerte cardiovascular hasta el 2005. Este puntaje analizó el riesgo a los 10 años de enfermedad cardiovascular, incluidos muerte cardiovascular, enfermedad coronaria o ACV. Este puntaje comprende básicamente los factores de riesgo clásicos, además de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y hace hincapié en la importancia de los factores relacionados con la privación o inequidad social como factor de riesgo de enfermedad vascular. (25)

Se recomienda el uso del sistema de puntuación ASSIGN para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

7. Los expertos europeos observaron que el puntaje de Framingham tendía a sobrestimar el riesgo absoluto en los países con una frecuencia baja de enfermedad coronaria (p. ej., los ubicados en el sur de Europa) y al mismo tiempo también lo hacía en los países nórdicos, por lo que a principios de la década anterior desarrollaron el **SCORE Project (Systematic Coronary Risk Estimation)**, basado en estudios epidemiológicos de cohorte de 12 países europeos, que incluyeron 205.178 personas (117.098 hombres y 88.080 mujeres) examinadas entre 1970 y 1988, en las que observaron 7.934 muertes por enfermedad cardiovascular. (26) La predicción se basa en el total de muertes cardiovasculares, aunque no sean de causa coronaria. Un riesgo absoluto $\geq 5\%$ es equivalente a un cálculo según Framingham de $\geq 20\%$; esto justifica una intervención intensiva por medio de la adopción de hábitos de vida saludables y de tratamientos farmacológicos adecuados. Estos expertos desarrollaron tablas de riesgo para países de

riesgo bajo y otras para los países de riesgo elevado, además de analizar los riesgos, tomando como base el colesterol total y también la relación colesterol total/C-HDL (Figuras 1 y 2).

Se recomienda el uso del sistema de puntuación SCORE para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

8. En España se realizó una adaptación del puntaje de Framingham a las características de su población y se obtuvo el **Regicor** (Registre Gironí del Cor). Esta función puede predecir en forma adecuada la tasa de eventos coronarios a los 5 años en la población española comprendida entre los 35 y los 74 años. (27, 28).

El uso del sistema de puntuación Regicor para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento podría ser de utilidad (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

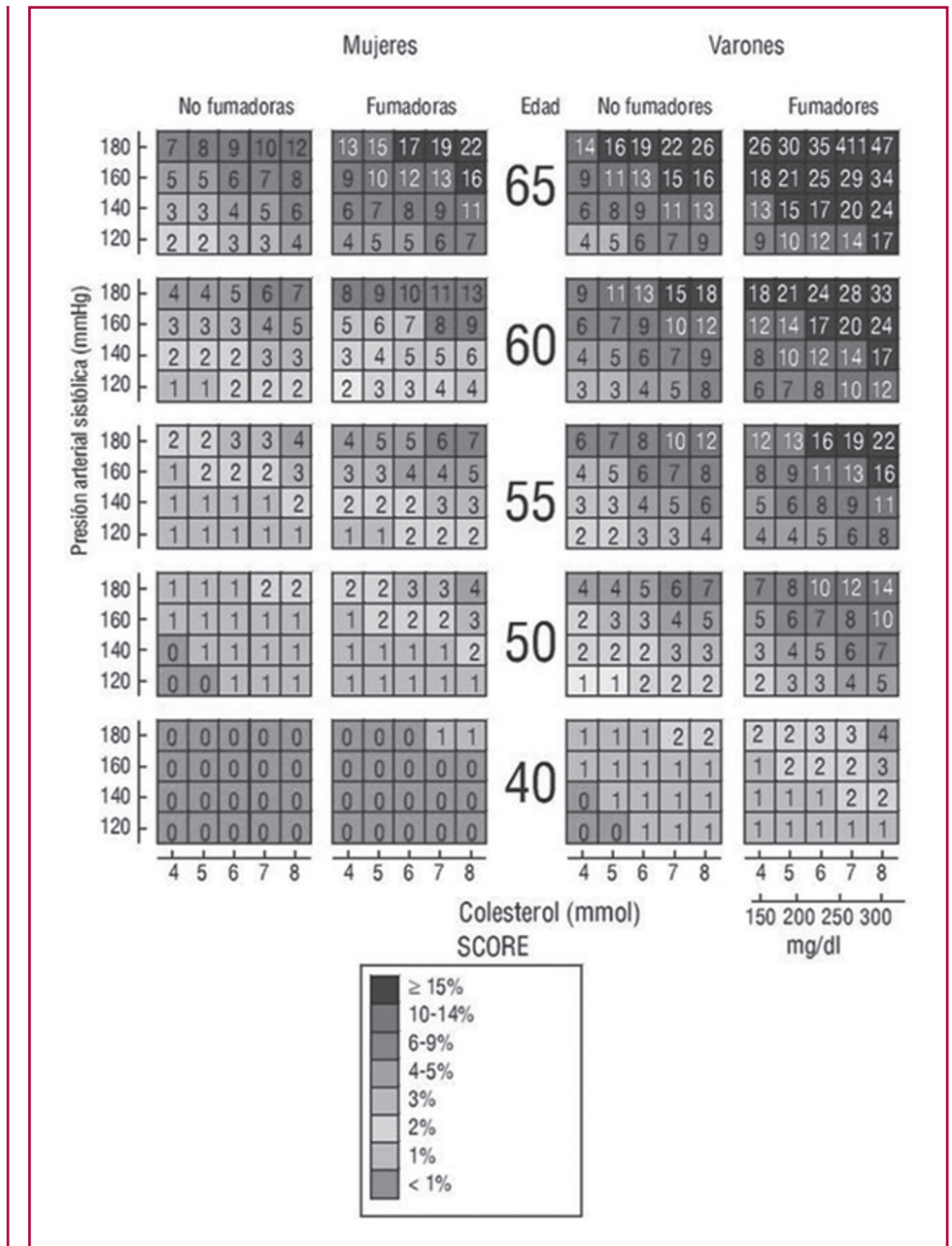
La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I por tratarse de un sistema de puntaje validado. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo C dado que no contiene evidencia que avale su utilización específica en la Argentina.

9. La evidencia local. Cómo se adaptan estos puntajes a nuestro medio es una pregunta casi retórica que los expertos se hacen. Una primera aproximación se hizo con el cálculo de riesgo derivada de los datos del estudio FRICAS, en el que a partir de la prevalencia de factores de riesgo se estimó el riesgo asociado con ellos. Pese al gran valor epidemiológico de estos datos, su utilidad fue cuestionada debido a que la muestra analizada no se hizo con un modelo probabilístico.

Recientemente, la OMS ha publicado un sistema de puntuación para los países de ingresos bajos y medianos. (2) Estas cartas de estimación de riesgo se construyeron con modelos estocásticos, a diferencia del SCORE europeo y del puntaje de Framingham, que lo hicieron a partir de estudios epidemiológicos con análisis de prevalencia de los factores de riesgo en diferentes países. Los modelos estocásticos se desarrollan a partir de estimaciones estadísticas de los datos y sirven para evaluar el riesgo a los 10 años de sufrir un infarto agudo de miocardio o un ACV mortal o no mortal. (29, 30) Estratifica el riesgo en cinco categorías ($< 10\%$, 10% a $< 20\%$, 20% a $< 30\%$, 30% a $< 40\%$ y $\geq 40\%$) en base a la presencia de diabetes, edad, sexo, tabaquismo, valor de tensión arterial y de colesterol total.

El Ministerio de Salud de la Nación ha adoptado, con el aval de la Sociedad Argentina de Cardiología y otras sociedades científicas del país, el uso de las tablas de predicción de la OMS para los países de la Región B de las Américas, en la cual estamos incluidos. (31) Se podría objetar que las tablas no tienen validación prospectiva y que proponen, como medidas de trata-

Fig. 1. Riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años en una población de riesgo alto de enfermedad cardiovascular. (Modificada de cita 26.)



miento, sólo los fármacos de la lista de medicamentos esenciales de la OMS. Sin embargo, son hasta este momento el único instrumento que se basa en datos epidemiológicos de nuestra región y que cuenta con el aval de la máxima autoridad sanitaria del país y de nuestra sociedad científica (Figura 3).

Se recomienda el uso del sistema de puntuación de la OMS para países de la Región B de las Américas para la evaluación de riesgo global y guiar el tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

La indicación para el uso de este sistema de puntuación es de tipo I. Respecto del nivel de evidencia, se considera de tipo B en vista de que la información con la que se formuló incluyó datos de nuestro país.

Los esfuerzos de calibración de estos instrumentos de medición son importantes, porque la ecuación que se utiliza para evaluar los riesgos debe tener en cuenta la realidad epidemiológica de la población que es estudiada. Con estos instrumentos se pueden estimar riesgos a escala poblacional, pero puede existir una gran incertidumbre en lo que respecta a la valoración del paciente individual. Esto implica que se debe realizar una juiciosa selección de los pacientes candidatos a recibir tratamientos que van a ser prolongados o, en algunos casos, para toda la vida. (18) Metodológicamente, los puntajes pueden clasificarse en los que utilizan los factores de riesgo tradicionales o clásicos y en los que introducen una nueva tecnología de medición que

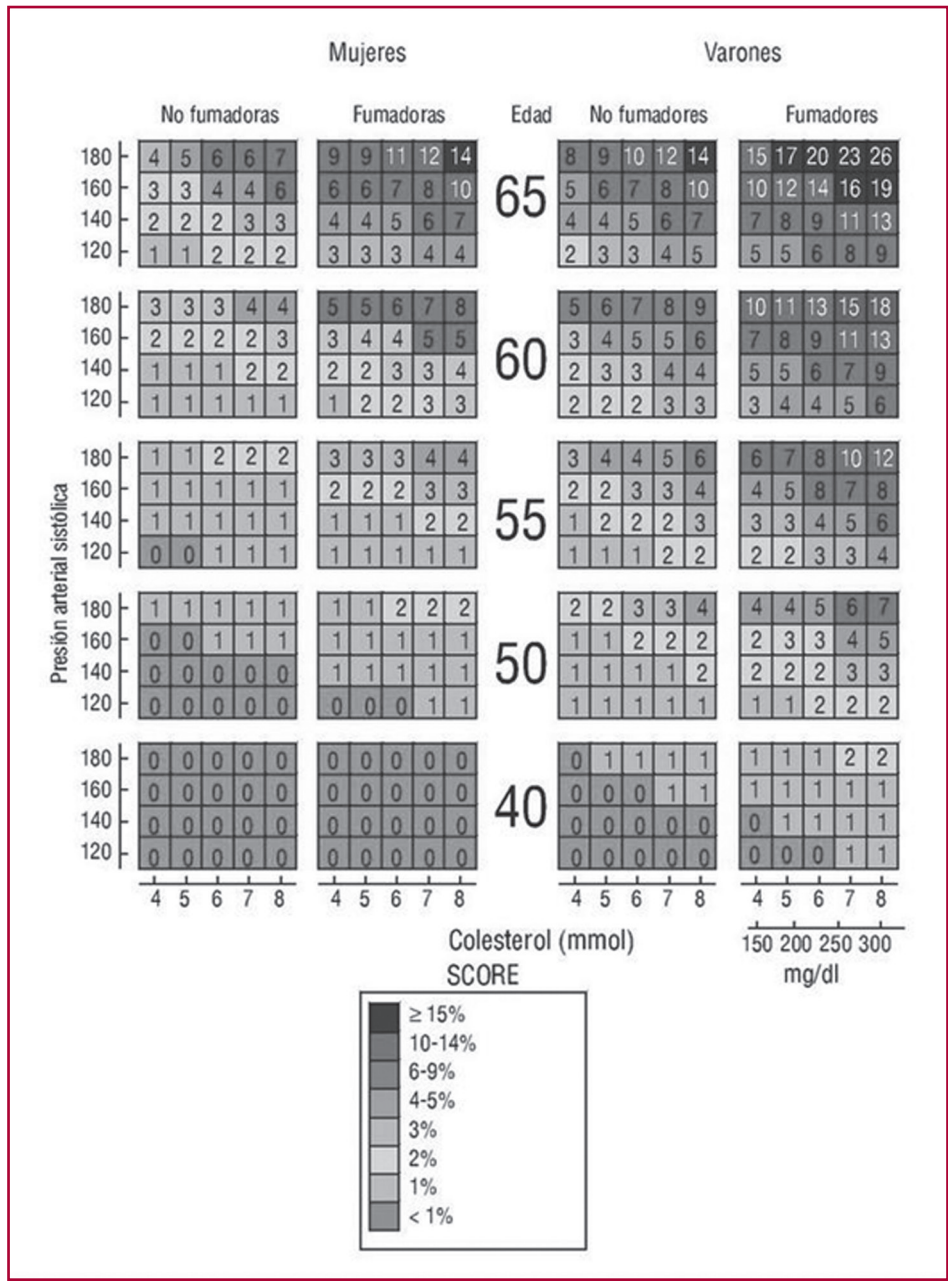


Fig. 2. Riesgo de muerte cardiovascular a los 10 años en una población de riesgo bajo de enfermedad cardiovascular. (Modificada de cita 26.)

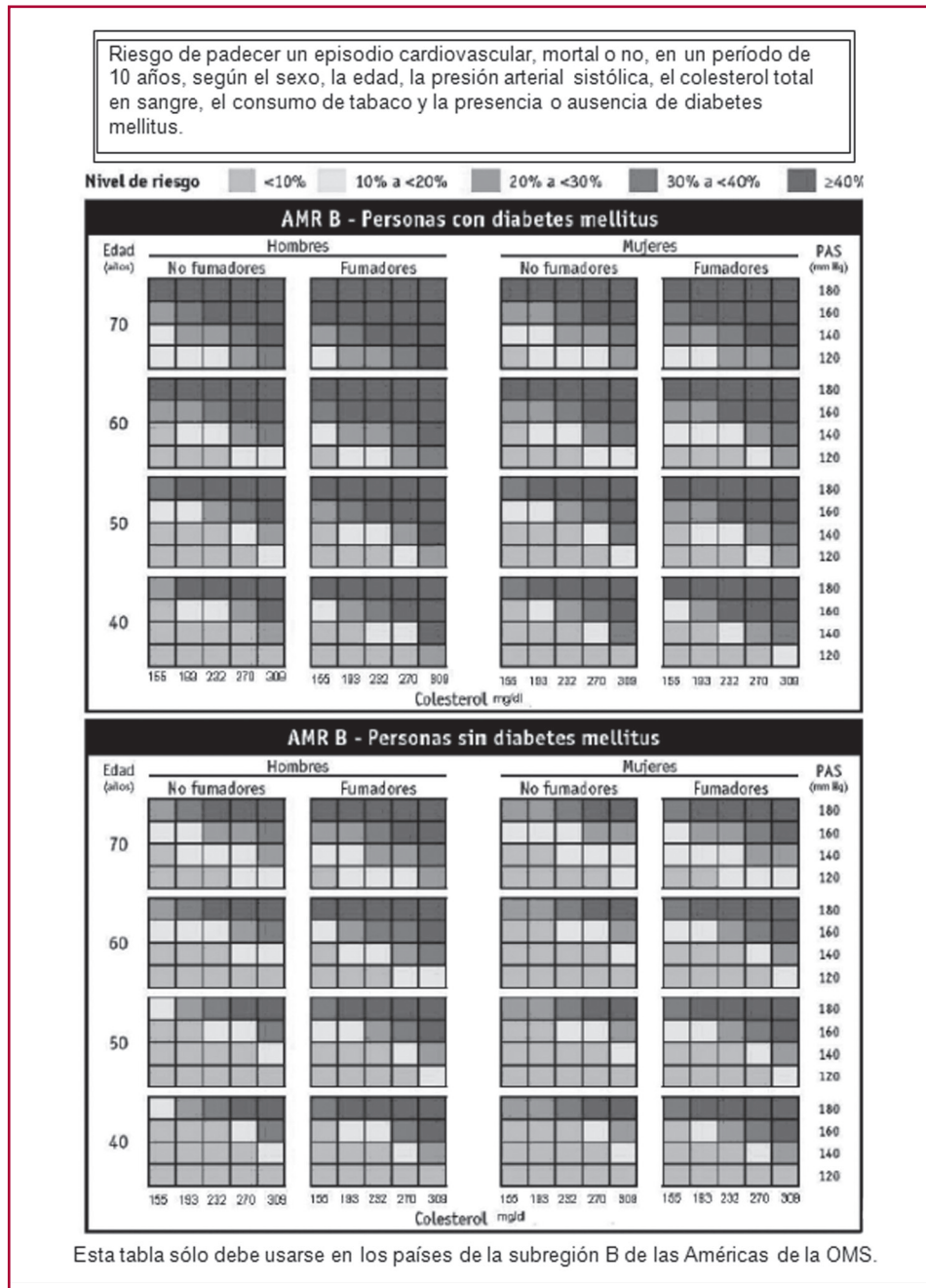
aportaría una mejor *performance* diagnóstica. En este sentido, para comparar puntajes se informa el porcentaje de reclasificación y el valor del área bajo la curva ROC (del inglés, *receiver operating characteristic*). Si bien estas medidas son de utilidad, existe consenso creciente en que también debería utilizarse el intervalo de confianza de los valores del área bajo la curva ROC. De este modo, al comparar el grado de superposición de los intervalos de confianza se puede definir el poder de discriminación del nuevo puntaje y con ello su real utilidad clínica.

El fenómeno por el cual la mayor cantidad de muertes se produce entre los individuos de menor riesgo, que en realidad son los más numerosos, se denomina

“paradoja de Rose”. Esto nos explica que el tratamiento farmacológico produce un beneficio mayor en los individuos de riesgo alto y que las medidas higiénico-dietéticas, al actuar sobre toda la población, tienen una gran importancia, ya que disminuyen el impacto que producen las enfermedades cardiovasculares en muchos aspectos, entre ellos los socioeconómicos, en dichas comunidades. (32)

Podría decirse que los puntajes de riesgo tienen un valor predictivo bajo, debido a que la mayoría de las personas que desarrollan eventos cardiovasculares no son las rotuladas como de riesgo alto. Para comprender mejor dicho fenómeno, ha sido muy útil el reconocimiento del papel de la placa vulnerable. Podríamos decir que

Fig. 3. Tabla de predicción de riesgo OMS/ISH. (Modificada de cita 2.)



es la que tiene riesgo de rotura, o que puede tener un crecimiento rápido y/o una tendencia pronunciada a presentar complicaciones trombóticas. Pero además debemos recordar que los eventos vasculares agudos (angina inestable, IAM o muerte súbita) no solamente se deben a los accidentes de las placas vulnerables, sino que también se deben tomar en cuenta otros factores, como pueden ser la “sangre vulnerable”, es decir la que tiene una trombogenicidad significativa y hasta un “miocardio vulnerable”, que es aquel con una probabilidad elevada de desarrollar arritmias. Por lo tanto, el término “paciente vulnerable” parece más apropiado y se podría utilizar para la identificación de individuos

con alta probabilidad de desarrollar eventos cardíacos agudos en el futuro. (33)

Para detectar en forma más eficaz a estos pacientes, son de utilidad las técnicas para determinar la presencia de aterosclerosis subclínica. Entre ellas, por ejemplo, el **índice tobillo-brazo**, o relación de la presión arterial entre el tobillo y el brazo, que es sencilla, barata y reproducible. Su presencia nos indica la existencia de enfermedad vascular, fundamentalmente aterosclerótica.

Se desarrollaron **técnicas no invasivas de observación en los vasos** de las lesiones ateroscleróticas, aun las que son incipientes, con el análisis incluso de

la composición y la relación íntima-media de dichos vasos, con equipos modernos de ecografía, tomografía computarizada multicorte y resonancia magnética. Sin embargo, están disponibles en pocos centros y no se encuentran al alcance de la mayor parte de la población. Si bien hay investigaciones en marcha, (34) todavía nos falta evidencia para aclarar su real valor dentro de los algoritmos de decisión clínica. (18)

En los últimos años se ha definido una serie de nuevos parámetros clínicos y bioquímicos que están relacionados con la inflamación y la trombogenicidad y que, a su vez, se asocian con mayor riesgo vascular, como son, por ejemplo, la PCRus, el fibrinógeno, las moléculas de adhesión relacionadas con la inflamación, la homocisteína, la hemoglobina A1c, la lipoproteína (a), Apo A-I y B100, etc. Si bien la PCRus podría re-clasificar a los pacientes de riesgo moderado a riesgo alto o bajo, (21) estos marcadores no lograron mejorar la sensibilidad y la especificidad de la evaluación del riesgo con las variables clínicas habituales nombradas anteriormente. (12, 35)

Por último, si bien en general los puntajes evalúan el riesgo a los 10 años, se ha comenzado a plantear la posibilidad de investigar el riesgo cardiovascular en relación con el tiempo de vida más allá de los 10 años. En la población libre de enfermedad cardiovascular de aproximadamente 50 años, el 50% de los hombres y cerca del 40% de las mujeres tendrán algún evento cardiovascular en el tiempo que resta de sus vidas; por lo tanto, su riesgo a largo plazo será elevado, aunque posiblemente a corto plazo no lo sea.

Esto debe estimular al desarrollo de políticas de salud pública que favorezcan la prevención y que faciliten el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los individuos. (36)

Conclusiones

Las enfermedades cardiovasculares han adquirido ya el rango de epidemia. Para que se pueda poner freno al aumento de su incidencia y de sus complicaciones, se debe actuar en prevención primaria y secundaria mediante acciones que abarquen a toda la comunidad. La estrategia será implementar políticas combinadas de medidas dirigidas a los individuos que poseen riesgo alto de ECA y de acciones globales.

En relación con los individuos, en lo posible, se deberán utilizar algunos de los puntajes de evaluación del riesgo vascular. Con dependencia de cuál sea la probabilidad de presentar eventos vasculares agudos, se deberán aplicar las medidas terapéuticas basadas en la evidencia disponible.

Con respecto a las acciones globales dirigidas a la población, se debe favorecer la incorporación de hábitos de vida saludables, como son la suspensión de toda forma de consumo de tabaco, la realización de actividad física con abandono del sedentarismo, dietas ricas en frutas y verduras, con menor grado de grasas, fundamentalmente las saturadas, y el control del peso para evitar su exceso.

Recomendamos el uso de las tablas de predicción de la OMS para los países de la Región B de las Américas, en la cual estamos incluidos.

Bibliografía

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
2. World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization Library; 2007.
3. Preventing chronic disease: a vital investment. Geneva: World Health Organization; 2005.
4. Kotseva K. Políticas preventivas globales. Estrategias a escala europea y mundial. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:960-70.
5. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for use in Primary Care. *Circulation* 2008;117:743-53.
6. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610-9.
7. Integrated Management of Cardiovascular Risk: Report of a WHO Meeting. July 2002. Geneva: World Health Organization Library; 2002.
8. Manuel DG, Kwong K, Tanuseputro P, Lim J, Mustard CA, Anderson GM, et al. Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease. *Br Med J* 2006;332:659-62.
9. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.
10. World Health Organization. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization Library; 2002.
11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
12. Masana L. ¿Qué tablas de riesgo cardiovascular debemos utilizar? *Rev Esp Cardiol* 2007;60:690-2.
13. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8.
14. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. CHD risk prediction group. Validation of the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: Result of a Multiple Ethnic Groups Intervention. *JAMA* 2001;286:180-7.
15. Grau M, Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:404-16.
16. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
18. Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Prevención cardiovascular: siempre demasiado tarde? *Rev Esp Cardiol* 2008;61:291-8.
19. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
21. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-9.
22. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascu-

lar risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008;118:2243-51.

23. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.

24. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *Br Med J* 2007;335:136-47.

25. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007;93:172-6.

26. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project group. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

27. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F y col. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.

28. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J y col. Comparación de la función de Framingham original y la calibración del Regicor en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin* 2003;121:521-6.

29. WHO. Methodology for assessment of environmental burden of disease- Annex 4.1. 2007. Disponible en: www.who.int/quantifying_ehimpacts/methods/en/wsh0007an4.pdf.

30. Questions and Answers. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines with cardiovascular risk prediction charts for assessment and management of cardiovascular risk. Disponible en http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Questions and Answers on web PDF file 12.9.2007.pdf.

31. Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines with cardiovascular risk prediction charts for assessment and management of cardiovascular risk. Disponible en: www.who.int/publications/list/PocketGL_spanish.pdf.

32. Rose G. The strategy of prevention. Lessons from cardiovascular disease. *Br Med J* 1981;282:1847-51.

33. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108:1664-72.

34. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient- Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006;98:2H-15H.

35. Anuurad E, Tracy RP, Pearson TA, Beckett L, Berglund L. Comparison of C-reactive protein and metabolic syndrome as cardiovascular risk factors in African-Americans and European-Americans. *Am J Cardiol* 2009;103:523-7.

36. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169-77.

4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Coordinador: Dr. Ramiro Sánchez^{MTSAC}

Miembros: Dres. Carol Kotliar, Pablo Rodríguez, Alberto Villamil^{MTSAC}

Prevalencia de la hipertensión arterial en la Argentina

Ante la ausencia de un estudio poblacional bien aleatorizado de alcance nacional que evalúe la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) por mediciones directas

de la presión arterial (PA), se toman los datos obtenidos con mediciones directas de la PA en poblaciones específicas no seleccionadas, (1-7) que definieron HTA como presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg. En base a estos datos se puede estimar una prevalencia de HTA en nuestro país en alrededor del 30% de la población mayor de 18 años (Tabla 1).

La prevalencia de hipertensión sistólica aislada se estima entre el 8,7% y el 11,8%, (1, 2, 4) cifras acordes a las de otras poblaciones teniendo en cuenta que la PAS se incrementa con la edad en forma secundaria al desarrollo de rigidez arterial, en tanto que la PAD se estabiliza o desciende luego de los 60 años.

El diferente comportamiento de la PAS y la PAD con la edad determina un incremento progresivo de la presión diferencial o presión del pulso, que también se ha asociado con mayor riesgo cardiovascular. Algunos estudios que evaluaron la prevalencia de la HTA en individuos de 65 a 74 años en la Argentina mostraron una tasa de entre el 45,9% y el 81,7%. (1, 3-5)

En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en el estudio CARMELA (8) se observó una prevalencia de HTA del 29% en sujetos de entre 25 y 64 años, que resulta más elevada que la detectada en las otras ciudades latinoamericanas. Esta prevalencia está alineada con lo que ocurre en países desarrollados de Europa y América del Norte.

Se han publicado dos estudios con habitantes nativos de la Argentina con una prevalencia de HTA del 25,2% en la comunidad Toba (Chaco) (9) y del 28,0% en la de Wichis-Chorotes (Salta). (10)

La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005 (11) mostró una prevalencia de HTA autorreferida del 34,7%, con mayor prevalencia en mujeres y en la población de menores ingresos.

Se puede estimar que el 60% de los hipertensos se encuentran en grado 1 (PAS 140-159 mm Hg), el 30% en grado 2 (PAS 160-179 mm Hg) y el restante 10% en grado 3 (PAS > 180 mm Hg).

En menores de 18 años, la información disponible es escasa. Un estudio en la ciudad de Vedia refiere una prevalencia de HTA del 13,8% en alumnos de 10 a 15 años de una escuela urbana. También en la Argentina se ha observado en niños de edad escolar un incremento de la PA con la edad que ha llegado hasta 35 mm Hg entre los 5 y los 18 años. (12) Este aumento se ha relacionado con la ingesta de sal en el estudio INTERSALT, (13) que evaluó poblaciones de 32 países. Las comunidades con bajo consumo de sodio muestran escaso o nulo incremento de la PA, mientras que en aquellas con alto consumo se eleva significativamente. Esta asociación es multifactorial, ya que las poblaciones también difieren en el peso, la talla y otros hábitos de alimentación y de vida.

Un estudio en la Argentina ha demostrado en un seguimiento a 6 años la reducción de la PAS y la PAD (-5,49 y -6,86 mm Hg, respectivamente), en concordancia con el descenso o la falta de aumento de peso. (14)

Presión arterial y riesgo cardiovascular

El nivel de PA se asocia fuertemente y en forma continua e independiente con el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, (15-17) aun en el rango de los valores considerados como normales u óptimos (< 120/80 mm Hg). Está bien probada la relación entre el nivel de PA y el riesgo de morbilidad y mortalidad por infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal terminal.

Un metaanálisis que incluyó un millón de sujetos demostró que tanto la PAS como la PAD son predictores independientes y de similar magnitud del riesgo cardiovascular, (16) aunque en personas mayores de 65 años el riesgo es directamente proporcional a la PAS pero inversamente proporcional a la PAD (18, 19) y en ellos la presión del pulso es un factor de riesgo independiente. (20, 21) De hecho, en el estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) se observó un aumento del 11% del riesgo de ACV por cada 10 mm Hg de incremento de la presión del pulso. (22)

Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial

El 78,7% de la población evaluada en la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005 (11) había tenido al menos una medición de su PA en los últimos 2 años y

este antecedente superaba el 90% en los mayores de 65 años. Otros estudios locales realizados en base a encuestas domiciliarias muestran valores más bajos (Tabla 2).

Eficacia del tratamiento farmacológico

El grado de control de la HTA se define por el hecho de alcanzar la cifra de PA deseada en forma estable. En general se usa un objetivo de PA < 140/90 mm Hg, aunque para algunas circunstancias especiales se busquen objetivos menores, luego de instituir el tratamiento farmacológico antihipertensivo.

En la Tabla 3 se muestra la eficacia del tratamiento farmacológico en la Argentina (número de controlados con PA menor de 140/90 mm Hg / número de tratados con antihipertensivos × 100). (4, 5, 23, 24) Claramente ha habido una tendencia favorable con el paso del tiempo, pero aún quedan muchos pacientes inadecuadamente controlados.

Prevención primaria de la hipertensión arterial

Además de la edad, la carga genética y el estilo de vida determinan la más temprana o tardía aparición de la HTA. (25) Los recién nacidos de bajo peso tienen mayor tendencia a desarrollar HTA que los nacidos con peso normal, (26) al igual que los niños obesos e insulinoresistentes. (27)

Ciudad	n	Edad (años)	Registros	Ocasiones	Prevalencia (%)
La Plata (Pcia. de Bs. As.) [3]	6.386	15-75	2	1	32,7
Gral. Belgrano (Pcia. de Bs. As.) [4]	1.080	15-75	3	1	39,8
Rosario (Pcia. de Santa Fe) [5]	2.071	21-65	2	1	34,7
Rauch (Pcia. de Bs. As.) [6]	1.523	15-75	4	2	35,8
Córdoba (Pcia. de Córdoba) [7]	6.875	15-85	2	1	29,9
Deán Funes (Pcia. de Córdoba) [8]	715	20-70			29,7
4 ciudades del Centro [9]	2.397	≥ 20	2ª medición	1	36,0
Ciudad Autónoma de Bs. As. [10]	1.482	25-64	2	1	29,0

Tabla 1. Prevalencia (por 100 habitantes) de hipertensión arterial en la Argentina

Grupos de Trabajo	CABA	Buenos Aires	Córdoba	Tucumán	Corrientes Chaco	Mendoza	Neuquén	TOTAL	p
Numero de encuestados	871	1052	758	454	386	231	254	4006	
Prevalencia HTA (%)	28.1	28.4	37.8	31.2	34.4	37.2	30.7	33.4	
HTA No Conocidos (%)	35.9	36.2	27.8	47.8	32.3	47.6	62.8*	37.2	.001
HTA Conocidos No Tratados (%)	8.1	7.2	5.9	1.4	3.7	4.6	5.1	6.6	
HTA Tratados No Controlados (%)	30.2	30.2	37.9	21.1	30.1	29.1	20.5	29.7	
HTA Tratados y Controlados (%)	25.7	26.2	28.2	29.5	33.8	18.6	11.5*	26.5	<.001

Tabla 2. Prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial en diferentes zonas geográficas de la Argentina

Tabla 3. Conocimiento, tratamiento y control de la HTA en la Argentina*

	La Plata 1985 [39]	Gral. Belgrano 1993 [4]	Rauch 1997 [6]	Córdoba 1992-94 [7]	Ciudad Autónoma de Bs. As. [42]
Conocimiento	44	47	32	55	64,1
Tratamiento	33	41	28	43	41,6
Control	5	3	4	13	18

*Por 100 hipertensos.

Diagnóstico y evaluación del paciente con hipertensión arterial (28-33)

Ante la presencia de un paciente con valores elevados de PA se impone una estrategia diagnóstica que debe contemplar tres pasos principales:

1. Confirmación del diagnóstico de HTA.
2. Evaluación de causas secundarias de la HTA.
3. Evaluación del riesgo cardiovascular global del paciente hipertenso.

1. Confirmación del diagnóstico de hipertensión arterial

En la actualidad se sigue considerando como desde hace algunas décadas que el diagnóstico de HTA exige la presencia de valores $\geq 140/90$ mm Hg en por lo menos dos o tres oportunidades consecutivas en las que se hayan realizado un mínimo de dos o tres registros de la PA en cada una de ellas. Sin embargo, pacientes con valores considerados actualmente como de HTA limítrofe ($\geq 130/85$ mm Hg) pueden presentar al finalizar su evaluación global un riesgo cardiovascular aumentado, por lo que la exactitud de la determinación de los valores de PA resulta fundamental. La clasificación de la PA en pacientes mayores de 18 años se detalla en la Tabla 4.

El diagnóstico de HTA en el consultorio se establece tras la obtención de dos o tres registros $\geq 140/90$ mm Hg en por lo menos dos oportunidades consecutivas (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

El registro correcto de la PA se basa en las determinaciones realizadas en tres circunstancias diferentes y, en muchos casos, complementarias (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**):

- a) Registro de la PA en consultorio.
- b) Registro de la PA domiciliaria.
- c) Monitoreo ambulatorio de la PA de 24 horas.

a) Registro de la presión arterial en consultorio

Continúa siendo el patrón oro de las determinaciones de PA. Su determinación debe seguir una serie de condiciones aceptadas por los más importantes estamentos internacionales para que los valores hallados se puedan considerar como valederos (Tabla 5).

b) Registro de la presión domiciliaria

El registro domiciliar de la PA resulta sumamente útil en pacientes en los que se sospecha la presencia de HTA o fenómeno de guardapolvo blanco, pacientes con valores limítrofes en consultorio (para confirmar o descartar la presencia de HTA) y como medio para mejorar la adherencia al tratamiento antihipertensivo.

Categoría	Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal Alta	130-139	85-89
Hipertensión		
Grado 1	140-159	90-99
Grado 2	160-179	100-109
Grado 3	≥ 180	≥ 110
HTA sistólica aislada	≥ 140	< 90

Tabla 4. Clasificación de la presión arterial en adultos ≥ 18 años (Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial 2009) (34)

1. Permitir que el paciente permanezca sentado al menos 5 minutos en una habitación tranquila antes de realizar las mediciones, en posición sentado con la espalda apoyada, ambos pies sobre el suelo, brazo a la altura cardíaca, libre de toda compresión, prono y con el antebrazo apoyado sobre una superficie firme
2. Tomar dos mediciones separadas por al menos 2 minutos, tomar mediciones adicionales si existiera una discrepancia > 10 mm Hg en la PAS y > 5 mm Hg en la PAD
3. La cámara neumática debe ser adecuada a la circunferencia del brazo y debe cubrir las dos terceras partes de éste. Utilizar una medida adecuada para obesos o para niños
4. Colocar el brazo a la altura del corazón, sea cual fuere la posición del individuo
5. Cuando se usa el método auscultatorio, utilizar las fases I (aparición de los ruidos en forma clara y definida) y V (desaparición completa de los ruidos) de Korotkoff para identificar la PAS y la PAD, respectivamente. También pueden utilizarse equipos automáticos validados
6. Medir la PA en ambos brazos en la primera visita. Usar el brazo con mediciones más elevadas para sucesivas mediciones
7. Medir la PA dentro de los 2 minutos después de adoptar la posición de pie, en sujetos mayores, diabéticos y en otras condiciones en las que se sospeche la presencia de hipotensión ortostática (descenso ≥ 20 mm Hg de la PAS al pasar de la posición de acostado a la de pie)

Tabla 5. Normas para el registro de la presión arterial en el consultorio médico (Consenso Argentino de HTA 2007) (28)

Los valores de normalidad de la PA domiciliaria son menores que los exigidos en el consultorio, por lo que se considera hipertenso a todo paciente cuyos valores domiciliarios promedio sean $\geq 135/85$ mm Hg. El registro de la PA debe seguir los mismos criterios que para la determinación en consultorio (véase Tabla 5) y se recomienda la utilización de equipos automáticos validados (para obtener un listado de equipos validados se recomienda visitar la página web www.dableeducational.org). Se recomienda la realización de dos registros de PA por la mañana y otros dos por la tarde durante un período mínimo de 7 días para obtener los promedios de PA que serán considerados en el diagnóstico.

c) Monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas

Esta técnica ha ganado en consideración en el campo de la HTA debido a su creciente expansión en el diagnóstico de esta entidad, la mayor disponibilidad de equipos validados para este fin (véase página web señalada en el apartado anterior) y la aparición de resultados de múltiples estudios de investigación que demuestran la existencia de una correlación altamente significativa entre los valores de PA comprobables por esta metodología y el pronóstico de la enfermedad hipertensiva. Las indicaciones actuales de monitoreo ambulatorio de la PA se detallan en la Tabla 6. Los valores de normalidad por este método varían de acuerdo con el período considerado:

- 24 horas: $< 130/80$ mm Hg.
- Período diurno (activo o vigilia): $< 135/85$ mm Hg.
- Período nocturno (pasivo o sueño): $< 120/70$ mm Hg.

Independientemente de la determinación de los valores promedio de la PA en cada uno de los períodos, el monitoreo ambulatorio de la PA permite además la evaluación de otros aspectos del comportamiento de la PA, como su descenso nocturno (patrón *dipper*), estimar la variabilidad de la PA en cada período considerado y la evaluación del ascenso matinal de la PA.

2. Evaluación de causas secundarias de la hipertensión arterial

Las causas más frecuentes de HTA secundaria se enumeran en la Tabla 7. Los signos de sospecha más frecuentemente asociados con las principales causas de HTA secundaria se exponen en la Tabla 8. (28)

Debe recordarse siempre sospechar y descartar la presencia de hipertensión arterial secundaria (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

3. Evaluación del riesgo cardiovascular global del paciente hipertenso

Se basa en la determinación de tres circunstancias clínicas básicas:

- a) *Presencia de otros factores de riesgo cardiovascular*: dislipidemia, diabetes, tabaquismo, sexo, edad, obesidad abdominal, PCR ultrasensible, etc.
- b) *Presencia de daño de órganos blanco de la HTA*: hipertrofia ventricular izquierda, aumento del espesor íntima-media carotídeo o presencia de placas

- Sospecha de HTA de guardapolvo blanco
- Sospecha de HTA oculta
- PA limítrofe
- Evaluar la PA nocturna
- HTA refractaria
- Episodios de hipotensión e HTA episódica
- Disfunción autonómica
- Progresión o falta de regresión del daño de órgano blanco

Tabla 6. Indicaciones de monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas

- Hipertensión arterial renal
- Hipertensión arterial renovascular
- Hipertensión arterial endocrina
 - o Hiperaldosteronismo
 - o Feocromocitoma
 - o Hipertiroidismo
 - o Hipotiroidismo
 - o Neoplasias endocrinas múltiples
- Coartación de la aorta
- Tumores cerebrales

Tabla 7. Causas más frecuentes de hipertensión arterial secundaria

- Redistribución del tejido adiposo (síndrome de Cushing)
- Estigmas en la piel de neurofibromatosis (feocromocitoma)
- Palpación de agrandamiento renal (riñón poliquístico)
- Auscultación de soplos abdominales (HA renovascular)
- Disminución de los pulsos periféricos y PA femoral (coartación de la aorta)

Tabla 8. Variables sospechosas de hipertensión arterial secundaria

ateroscleróticas en el mismo territorio, daño renal evidenciado por la presencia de microalbuminuria o macroalbuminuria o deterioro de la función renal por la depuración de creatinina o el filtrado glomerular, fondo de ojo patológico.

- c) *Presencia de condiciones clínicas asociadas*: ACV, accidente isquémico transitorio, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal.

Los estudios recomendados en la evaluación inicial del paciente hipertenso se mencionan en la Tabla 9. Los valores que evidencian factores de riesgo patológicos o daño de órganos blanco se presentan en la Tabla 10.

Estudios básicos
<ul style="list-style-type: none"> Laboratorio: glucemia en ayunas, colesterol total, C-HDL, C-LDL, triglicéridos, uricemia, creatinina plasmática, filtrado glomerular por fórmula de Cockroft-Gault o MDRD (www.nephron.com), ionograma plasmático, hemograma completo, sedimento urinario, tira reactiva para determinación de proteinuria cualitativa ECG
Estudios avanzados
<ul style="list-style-type: none"> Ecocardiograma en modo B Microalbuminuria en orina de 24 horas o relación albúmina/creatinina en primera orina de la mañana Fondo de ojo Eco-Doppler de los vasos del cuello Proteína C reactiva ultrasensible

Tabla 9. Estudios diagnósticos recomendados para la evaluación inicial del paciente con hipertensión esencial (Modificada del Consenso Argentino de HTA 2007) (28)

Factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> Hombres > 55 años o mujeres > 65 años Tabaquismo Dislipidemia: <ul style="list-style-type: none"> – colesterol total > 200 mg/dl, o – LDL > 160 mg/dl o – HDL < 40 mg/dl en hombres y < 48 mg/dl en mujeres Historia familiar de enfermedad CV prematura <ul style="list-style-type: none"> – Hombres < 55 años y mujeres < 65 años Obesidad abdominal: <ul style="list-style-type: none"> – Hombres ≥ 102cm y mujeres ≥ 88 cm Proteína C reactiva ≥ 1 mg/dl Diabetes: glucemia en ayunas > 126 mg/dl en dos ocasiones o glucemia posprandial > 200 mg/dl
Daño de órgano blanco
<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia ventricular izquierda: <ul style="list-style-type: none"> • ECG: Sokolow - Lyon > 35 mm o Cornell > 2440 mm/ms • Ecocardiograma: IMVI ≥ 125 g/m² en hombres y ≥ 110 g/m² en mujeres Aumento del espesor íntima-media arterial y velocidad de onda de pulso: EIMcarotídea > 0,6 mm o placas ateroscleróticas. VOP > 10 m/seg Retinopatía avanzada: hemorragia, exudado y/o papiledema Microalbuminuria: 20-300 mg/24 h o relación albúmina/creatinina ≥ 22 mg/g en hombres o ≥ 31 mg/g en mujeres

Tabla 10. Valores que evidencian la presencia de factores de riesgo o daño de órganos blanco en rango patológico (Modificada del Consenso Argentino de HTA 2007) (28)

La estratificación del riesgo (Tabla 11) permite la identificación de los pacientes con mayor riesgo cardiovascular asociado, en los que las intervenciones terapéuticas deben realizarse con mayor rapidez y agresividad con el fin de mejorar el pronóstico.

Tratamiento de la hipertensión

Objetivos del tratamiento

a) Objetivos ideales

- Alcanzar en forma sostenida los valores de PA considerados como óptimos (< 120/80 mm Hg).
- Prevenir, controlar y revertir el compromiso de órgano blanco.
- Actuar eficazmente sobre el mecanismo índice fisiopatológico de aumento de la PA.
- Restablecer el equilibrio de las alteraciones hemodinámicas presentes en cada individuo asociadas con el aumento de la PA (gasto cardíaco, resistencia periférica y volumen corporal).
- Reducir el riesgo cardiovascular global.

b) Objetivos generales

- El tratamiento de la HTA busca reducir la morbi-mortalidad cardiovascular, cerebrovascular y renal asociadas con las cifras de PA elevadas de manera continua en la población (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).
- El control de la PA debe acompañarse de una estrategia que busque también la prevención, la regresión y la detención del daño de órganos blanco relacionados (cerebro, corazón, riñones y arterias) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

c) Objetivos específicos

- En pacientes hipertensos adultos se recomienda titular el tratamiento de manera de lograr un valor de PA < 140/90 mm Hg (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**) e idealmente en el rango de 130-139 mm Hg/80-85 mm Hg (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**) medida en consultorio.
- En pacientes hipertensos mayores de 65 años y menores de 80 años, el valor óptimo de PA será < 140/90 mm Hg (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).
- En pacientes hipertensos mayores de 80 años se recomienda como meta de la reducción de la PA un valor < 150/80 mm Hg (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**) con especial énfasis en la protección de órganos blanco, por lo que es esencial la identificación de su estado para fijar las metas del tratamiento evitando exacerbar trastornos de perfusión en órganos comprometidos.
- En pacientes con compromiso de órgano blanco en prevención secundaria (enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal o diabetes mellitus), el valor óptimo será < 130/80 mm Hg (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

- En pacientes de prevención secundaria por enfermedad coronaria, el valor óptimo de PA será < 140/90 mm Hg (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Inicio del tratamiento

La recomendación actual para iniciar tratamiento antihipertensivo parte de la identificación del estado

de riesgo del paciente según el cual se indican cambios del estilo de vida (tratamiento no farmacológico) y/o tratamiento farmacológico (Tabla 12).

- Determinar el riesgo del paciente.
- Identificar si le corresponde recomendación de tratamiento no farmacológico o éste asociado con tratamiento farmacológico.

Otros FRC o enfermedades	PA normal óptima ($\leq 120/80$)	PA normal ($\leq 130/85$)	PA normal alta (131-139/86-89)	HTA grado 1 (140-149/90-99)	HTA grado 2 (150-179/100-109)	HTA grado 3 ($\geq 180/\geq 110$)
Sin otros FR	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo agregado	Alto riesgo agregado
1-2 FR y sin condiciones sociales en riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo agregado	Moderado riesgo agregado	Muy alto riesgo agregado
> 3 FR, condiciones sociales en riesgo o síndrome metabólico o DM	Moderado riesgo agregado	Moderado riesgo agregado	Alto riesgo agregado	Alto riesgo agregado	Alto riesgo agregado	Muy alto riesgo agregado
Condición clínica asociada	Alto riesgo agregado	Alto riesgo agregado	Muy alto riesgo agregado	Muy alto riesgo agregado	Muy alto riesgo agregado	Muy alto riesgo agregado

Tabla 11. Estratificación del riesgo cardiovascular global en pacientes con hipertensión arterial (Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial 2009) (33)

Otros FRC o enfermedades	PA normal óptima ($\leq 120/80$)	PA normal ($\leq 130/85$)	PA normal alta (131-139/86-89)	HTA grado 1 (140-149/90-99)	HTA grado 2 (150-179/100-109)	HTA grado 3 ($\geq 180/\geq 110$)
Sin otros FR	Sin intervención	Sin intervención	Cambios del estilo de vida	Cambios del estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico	Inicio inmediato de tratamiento farmacológico
1-2 FR y sin condiciones sociales en riesgo	Cambios del estilo de vida	Cambios del estilo de vida	Cambios del estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico	Cambios del estilo de vida y considerar tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico	Inicio inmediato de tratamiento farmacológico
> 3 FR, condiciones sociales en riesgo o síndrome metabólico o DM	Cambios del estilo de vida	Cambios del estilo de vida	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico	Tratamiento farmacológico	Inicio inmediato de tratamiento farmacológico
Condición clínica asociada	Cambios del estilo de vida. Tratamiento farmacológico	Cambios del estilo de vida. Tratamiento farmacológico	Cambios del estilo de vida. Tratamiento farmacológico	Inicio inmediato de tratamiento farmacológico	Inicio inmediato de tratamiento farmacológico	Inicio inmediato de tratamiento farmacológico

Tabla 12. ¿Cuándo indicar tratamiento antihipertensivo? Primer paso; identificar el riesgo individual (Consensus Latinoamericano de Hipertensión Arterial 2009) (33)

Cambios del estilo de vida o tratamiento no farmacológico (Tabla 13)

Las intervenciones sobre el estilo de vida se basan en resultados de estudios clínicos de menor tamaño y mayor sesgo que aquellas que respaldan a las intervenciones farmacológicas, probablemente por la influencia de gran número de variables en los estudios. (34-38) Sin embargo, el criterio lógico juzga a estas intervenciones como favorables en todos los individuos en etapas de prevención primaria y con seguimiento especializado en aquellos en prevención secundaria. Es imprescindible el compromiso del paciente para favorecer una adherencia adecuada a los cambios indicados y la acción de equipos interdisciplinarios que trabajen juntos para lograrlo.

Objetivos

- Reducir la PA.
- Mejorar el control de otros factores de riesgo cardiovascular.
- Reducir el número de fármacos antihipertensivos y/o sus dosis.

Se recomiendan cambios en el estilo de vida como parte del tratamiento de la HTA, con restricción de la ingesta de sal a menos de 2.400 mg de sodio/día o 100 mmol/día o 5 g de sal/día. Además, se recomienda la realización de ejercicio físico regularmente (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Inicio del tratamiento: monoterapia o combinación

En más del 60% de los casos se necesita más de un fármaco para lograr el control de la PA; por ello, no es esencial persistir en el histórico intento de proponer uno u otro como tratamiento de elección inicial ya que, finalmente, en la mayoría de los casos habrán de combinarse. (30, 39-42) Sin embargo, es cierto que existen situaciones cuyo manejo será más favorecido con un fármaco específico.

También debe considerarse que los grupos farmacológicos (e incluso los diferentes fármacos de una misma familia) presentan efectos adversos con variable frecuencia y los pacientes pueden tener cierta vulne-

Tabla 13. Lista de las intervenciones no farmacológicas más importantes que han demostrado distinto nivel de utilidad para el control de la presión arterial

	Intervención	Objetivo	Reducción esperada de la PAS
1	Alcanzar y mantener un índice de masa corporal y circunferencia abdominal en el rango recomendado (Clase I, A)	IMC 20-25 Circunferencia abdominal < 102 cm en hombres y < 88 cm en mujeres	5-20 mm Hg por una reducción de 10 kg de peso
2	Mantener un plan de alimentación que incluya reducir el consumo de grasa total y saturada y aumento del de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga con omega-3 (Clase I, A)	Plan de alimentación DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) Obtener el 8% de energía diaria a partir de ácidos grasos saturados, 5% de ácidos grasos poliinsaturados La relación entre los ácidos grasos debe ser 4-5:1 linoleico/linolénico + ácido docosahexaenoico (DHA) + ácido eicosapentaenoico (EPA)	8-14 mm Hg
3	Efectuar ejercicio físico regularmente (Clase I, A)	Al menos 4 días a la semana. Esperar para iniciar programa de ejercicios a que la PA esté adecuadamente controlada	4-9 mm Hg
4	Restricción de la ingesta de sal (Clase I, A)	Menos de 2.400 mg de sodio/día, o 100 mmol/día o 6 g de sal o 1 cucharada de café	2-8 mm Hg
5	Limitar el consumo de alcohol (Clase I, B)	Menos de 210 g semanales (30 g/día) en hombres y 140 g semanales (20 g/día) en mujeres	2-4 mm Hg
6	Abandono del tabaquismo activo y pasivo (Clase I, A)	La recomendación debe ser de abandono total del tabaquismo dado que su efecto vascular es acumulativo. Además aumenta transitoriamente la PA	

rabilidad a ellos; también se les atribuyen diferentes efectos sobre la protección de órganos blanco e influencias sobre los otros factores de riesgo cardiovascular. En estas circunstancias, la selección de un fármaco en lugar de otro es aconsejable.

Las evidencias provenientes de grandes estudios clínicos de intervención farmacológica de la HTA pueden contribuir a la decisión de tratamiento. Sin embargo, es importante considerar siempre las características de la población incluida en cada estudio, dado que es frecuente que se hallen diferencias entre las características basales y la estratificación del riesgo cardiovascular, entre ellos y el individuo a ser tratado en forma individualizada. El estudio ALLHAT (n = 33.000) fue diseñado para comparar el impacto de la amlodipina, el lisinopril y la doxazocina sobre el riesgo de enfermedad coronaria o enfermedades cardiovasculares. (43) Sus resultados no mostraron diferencias significativas en la incidencia de eventos coronarios, aunque mostraron un efecto superior de la clortalidona, en pacientes sin eventos previos, respecto de la amlodipina en la prevención de la insuficiencia cardíaca y del lisinopril en el control de la presión arterial y la prevención de ACV, insuficiencia cardíaca, angina y revascularización coronaria. Sin embargo, el análisis de la representatividad adecuada de la muestra de población incluida, así como la presencia de numerosos factores confundidores, ha hecho que sea difícil su interpretación y reproducibilidad. El estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) (n = 19.000) fue diseñado para determinar el nivel óptimo de presión que debe alcanzar el tratamiento para la mayor reducción del riesgo cardiovascular con énfasis en evaluar si se obtenía beneficio adicional al reducir la presión arterial diastólica hasta 80 mm Hg. Los pacientes fueron aleatorizados a conseguir tres objetivos de presión arterial diastólica: ≤ 90 mm Hg, ≤ 85 mm Hg o ≤ 80 mm Hg. Sus resultados sugirieron la ausencia de una curva en J, el beneficio de la reducción intensa de la PA en los hipertensos diabéticos y del uso de combinaciones de antihipertensivos. Sólo el 33% de los pacientes controlaron la PA con monoterapia (felodipina), mientras que el 45% requirió dos drogas y el 22%, tres o más. (44) La población de riesgo cardiovascular alto evaluada en el estudio ONTARGET (n = 25.620) recibió en forma aleatorizada ramipril o telmisartán o su combinación. La incidencia de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ACV o ICC fue similar en todos los grupos, aunque se observó un riesgo mayor de disfunción renal, síncope e hipotensión atribuidos a la combinación. Se comprobó una incidencia menor de abandonos y de efectos indeseables en la rama telmisartán. Este resultado permitió la recomendación por primera vez de la FDA (U.S. Food and Drug Administration) y la EMEA (European Medicines Agency) del tratamiento de individuos con elevado riesgo cardiovascular con antagonistas de la angiotensina II. (45) Por otra parte, el beneficio en la reducción del riesgo cardiovascular fue mayor en los pacientes hipertensos de riesgo alto (n = 11.500) que

recibieron un tratamiento combinado de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y un antagonista cálcico comparado con IECA con hidroclorotiazida en el estudio ACCOMPLISH. (46) El efecto de otra asociación probada en un estudio a gran escala como el ASCOT (n = 19.250) también fue favorable en cuanto a la reducción del riesgo de infarto de miocardio y de muerte cardiovascular para los tratados con la combinación de un calcioantagonista (amlodipina) y un IECA (perindopril) comparada con la de atenolol e hidroclorotiazida. (47) Por otra parte, la combinación de diurético-hidroclorotiazida con felodipina fue luego comparada con monoterapia con diurético en el estudio FEVER (n = 9.800) en hipertensos con factores de riesgo adicionales. La combinación fue superior a la monoterapia, beneficio que se asoció con valores de PAS < 140 mm Hg alcanzados en el primer grupo. (48)

Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con hidroclorotiazida o clortalidona, IECA, antagonistas AT-1, calcioantagonistas o un betabloqueante, ya que con todos ellos se ha demostrado protección cardiovascular. Sin embargo, en pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus se recomienda evitar los diuréticos en la elección de primera instancia (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Recomendaciones ante la selección de un fármaco antihipertensivo

- Eficacia antihipertensiva adecuada.
- Preferir aquellos que asocien la eficacia antihipertensiva con protección de órganos blanco.
- Adecuar el fármaco al mecanismo índice probable.
- Duración de 24 horas.
- Buena relación valle/pico e índice de homogeneidad.
- Tasa baja de efectos colaterales o su relación riesgo/beneficio favorable a este último.
- Baja posibilidad de interacción desfavorable con otros fármacos que recibe el paciente.
- Experiencia favorable o desfavorable previa de cada paciente con un grupo dado de compuestos en relación con la disminución de la PA.
- Efecto favorable sobre el riesgo cardiovascular global.
- Ausencia de contraindicaciones.
- Posología simple.

Estrategia de titulación de "monoterapia secuencial"

1. Si se inicia el tratamiento con un único fármaco, debe administrarse en dosis bajas.
2. Luego de 7 a 14 días de tratamiento, en caso de no controlar la PA, puede administrarse una dosis plena del fármaco inicial o cambiarlo por otro de un grupo diferente (que también se administrará en dosis bajas en primer lugar y después en dosis plenas).
3. El cambio a un fármaco de un grupo diferente resulta obligatorio en caso de que el primero no disminuya la PA o provoque efectos secundarios importantes.

Debe tenerse en cuenta que la capacidad de cualquier fármaco utilizado en monoterapia de alcanzar los valores objetivo de PA (< 140/90 mm Hg) no supera el 20-30% de la población hipertensa global, salvo en los sujetos con HTA de grado 1. (39)

Indicaciones especiales y combinación de fármacos antihipertensivos (33)

En los pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular moderado o alto y condiciones específicas acompañantes se recomiendan las siguientes intervenciones farmacológicas:

1. Inhibidores de la enzima convertidora (IECA) o bloqueantes de los receptores AT1 de la angiotensina II (BRA) en pacientes con síndrome metabólico o diabetes tipo 2 porque los parámetros metabólicos no son afectados o incluso pueden mejorar.
2. IECA o BRA en pacientes con disfunción renal y microalbuminuria o proteinuria porque estos agentes enlentecen el progreso a la insuficiencia renal crónica y diálisis.
3. IECA o BRA en pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica, aunque sea asintomática.
4. IECA, BRA o bloqueadores de los canales del calcio en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda porque estos agentes facilitan la regresión ventricular izquierda.
5. Betabloqueantes en pacientes con enfermedad coronaria.
6. Bloqueantes de los canales del calcio dihidropiridínicos en hipertensos adultos mayores y en hipertensos afroamericanos.
7. Bloqueantes alfaadrenérgicos en pacientes con hipertrofia prostática.
8. Tiazidas y clortalidona en hipertensos afroamericanos, hipertensos adultos mayores o personas de ingresos bajos que no tienen acceso a otras drogas más costosas.

9. En hipertensos con insuficiencia cardíaca: diuréticos, IECA, betabloqueantes (carvedilol, nebivolol, metoprolol, bisoprolol) y espironolactona.
 10. En pacientes posinfarto de miocardio: IECA y betabloqueantes.
 11. La recidiva de los ACV se previene mejor con los diuréticos y los IECA.
 12. Los pacientes con enfermedad vascular periférica deben dejar de fumar y hacer ejercicios aeróbicos. Los bloqueantes de los canales del calcio son adecuados para bajar la presión arterial sin exacerbar los síntomas.
 13. IECA o BRA en pacientes con fibrilación auricular recidivante. Betabloqueantes o verapamilo en fibrilación auricular sostenida.
 14. Estatinas y drogas antiplaquetarias en hipertensos de riesgo muy alto (prevención secundaria).
 15. Las combinaciones fijas son útiles por su efectividad y por su menor incidencia de efectos adversos, particularmente IECA o BRA con antagonistas de los canales del calcio dihidropiridínicos. Esta combinación es recomendada en pacientes con disglucemia, síndrome metabólico o diabetes mellitus.
- Las combinaciones de antihipertensivos más útiles en la práctica clínica se grafican en la Figura 1.

Bibliografía

1. Echeverría RF, Camacho RO, Carbajal HA, Salazar MR, Mileo HN, Riondet B y col. Prevalencia de la hipertensión arterial en La Plata. Medicina (B Aires) 1988;48:22-8.
2. De Lena SM, Cingolani HO, Almirón MA, Echeverría RF. Prevalencia de la Hipertensión Arterial en una Población Rural Bonaerense. Medicina (B Aires) 1995;55:225-30.
3. Piskorz D, Locatelli H, Gidekel L, Toni C, Girino C, Raful G y col, (en nombre de los investigadores del Estudio Faros). Factores de Riesgo en la Ciudad de Rosario. Resultados del Estudio Faros. Rev Fed Arg Cardiol 1995;24:499-508.
4. Carbajal HA, Salazar MR, Riondet B, Rodrigo HF, Quaini SM, Rechifort V y col. Variables asociadas a la hipertensión arterial en una región de la Argentina. Medicina (B Aires) 2001;61:801-9.
5. Nigro D, Vergottini JC, Kushnir E, Bendersky M, Campo Ivon, Roiter HG y col. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en la Ciudad de Córdoba. Rev Fed Arg Cardiol 1999;28:69-75.
6. Luquez H, Madoery RJ, de Loredo L., Roiter HG, Lombardelli S, Capra R. Prevalencia de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Asociados. Estudio Deán Funes (Provincia de Córdoba Argentina) Rev Fed Arg Cardiol 1999;28:93-104.
7. de Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loredo L, Braguinsky J, Cobeñas C, et al. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. Diabetes Metab 2004;30:335-9.
8. Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, Macchia A, Escobedo J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. J Hypertens 2010;28:24-34.
9. Bianchi ME, Farías EF, Bolaño J, Massari PU. Epidemiology of renal and cardiovascular risk factors in Toba aborigines. Ren Fail 2006;28:665-70.
10. Coghlan E, Bella Quero L, Schwab M, Pellegrini D, Trimarchi H. Prevalencia de hipertensión arterial en una comunidad aborigen del norte argentino. Medicina 2005;65:108-12.
11. Ferrante D, Virgolini M. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2005: resultados principales. Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina. Rev Argent Cardiol 2007;75:20-9.

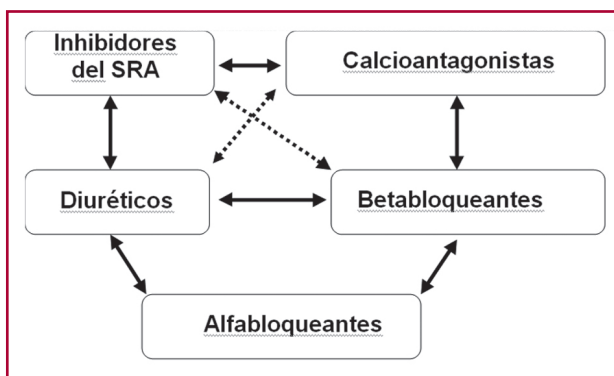


Fig. 1. Asociaciones recomendadas de fármacos antihipertensivos. El tratamiento combinado es necesario en la mayoría de los hipertensos por lo que se sugieren las combinaciones que presentan mayor sinergismo. *Flechas llenas:* sinergismo mayor, su asociación es favorable. *Flechas punteadas:* pueden asociarse pero no tienen efecto aditivo especial. (Modificada de cita 42.)

12. Díaz A, Tringler M, Molina JD, Díaz MC, Geronimi V, Aguera D y col. Control de la presión arterial y prevalencia de hipertensión arterial en niños y adolescentes de una población rural de Argentina. Datos preliminares del Proyecto Vela. *Arch Argent Pediatr* 2010;108:68-74.
13. INTERSALT Cooperative Research Group: Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure: Results for 24 hours urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J (Clin Res)* 1988;297:319-28.
14. Salazar MR, Carbajal HA, Aizpurúa M, Riondet B, Rodrigo HF, Rechifort V, et al. Decrease of blood pressure by community-based strategies. *Medicina (B Aires)* 2005;65:507-12.
15. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *Br Med J* 2002;324:1570-6.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
17. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: Theory and Therapy. *Hypertension* 2004;43:518-24.
18. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
19. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
20. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetière P, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
21. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, et al. INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20:145-51.
22. Stamler J, Stamler R, Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk. US population data. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
23. Silva H, Hernandez-Hernandez R, Vinuesa R, Velasco M, Boissonnet CP, Escobedo J, et al. Cardiovascular risk awareness, treatment, and control in urban Latin America. *Am J Ther* 2010;17:159-66.
24. Echeverría RF, Camacho RO, Carbajal HA, Salazar MR, Mileo HN, Riondet B y col. Conocimiento y tratamiento de la hipertensión arterial en La Plata, Argentina. *Medicina (B Aires)* 1989;49:53-8.
25. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1871-8.
26. Law CM, Shiell W. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996;14:935-41.
27. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Changes in metabolic syndrome variables since childhood in prehypertensive and hypertensive subjects: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2006;48:33-9.
28. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2007;75(Supl 3).
29. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al, on behalf of the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of The Joint National Committee On Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII). *Hypertension* 2003;42:1206-52.
31. Guía Española de Hipertensión Arterial 2005. Hipertensión 2005;22(Supl 2).
32. NICE/BHS Guidelines 006. En: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HypertensionGuide.pdf>
33. Latin American guidelines on hypertension. *J Hypertens* 2009;27:905-22.
34. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-33.
35. Obarzanek E, Proschan MA, Vollmer WM, Moore TJ, Sacks FM, Appel LJ, et al. Individual blood pressure responses to changes in salt intake: results from the DASH-Sodium trial. *Hypertension* 2003;42:459-67.
36. Jansson J. La dieta en la hipertensión arterial. Patrón alimentario y estilo de vida saludables. En: Tratado de mecánica vascular e hipertensión arterial. Buenos Aires, Argentina: Editorial Intermedica; 2010. Cap 95, p. 929-32.
37. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A, Kerr W. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies. *Ann Epidemiol* 2007;17(5 Suppl):S16-S23.
38. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11.000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290-300.
39. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: An European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
40. Segura de la Morena J, García JA, Ruilope LM. Nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el control de la hipertensión arterial y simplificar la pauta de tratamiento farmacológico. *Med Clin* 2010;134:635-42.
41. Khanna A, Lefkowitz I, White WB. Evaluation of recent fixed-dose combination therapies in the management of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:477-83.
42. Gradman AH, Basile JN, Carter BL, Bakris GL; American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:42-5.
43. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
44. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
45. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. ONTARGET: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
46. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients for the ACCOMPLISH Trial Investigators. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
47. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
48. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-72.

5. DISLIPIDEMIAS

Coordinador: Dr. Ricardo H. Rey^{MTSAC}
Miembros: Dres. Gustavo Giunta^{MTSAC}, **Alberto Lorenzatti**, **Diego Manente**^{MTSAC}, **Walter Masson Juárez**^{MTSAC}, **Laura Schreier**, **Cecilia Zeballos**

Introducción

En el Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Coronaria publicado en 2001 se desarrolló el tema de las dislipidemias en forma integral, desde la fisiopatología hasta el tratamiento. Las recomendaciones presentadas se basaron en la evaluación de los distintos estudios publicados hasta el año 2000. (1) Dado que en los últimos años se han publicado diversas investigaciones, surge la necesidad de actualizar el tema. Sobre la base de lo presentado en el Consenso previo, se han actualizado los mecanismos fisiopatológicos y se han reformulado las metas terapéuticas para las distintas lipoproteínas. También se redactaron apartados para temas de gran interés actual como la presencia de hiperLp(a) o el control de las dislipidemias en niños y en pacientes con insuficiencia renal.

Actualización del metabolismo lipoproteico (2-8)

Las lipoproteínas

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares micelares solubles que se conforman con el fin de transportar los lípidos que circulan en el plasma (colesterol -en su forma libre y esterificada-, triglicéridos y fosfolípidos). Las principales lipoproteínas son: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] y lipoproteínas de alta densidad (HDL). La fracción proteica de las lipoproteínas está integrada por diferentes polipéptidos, que son las apolipoproteínas (apo) designadas con las letras A-I, A-II, B, C-I, C-II, C-III, E, entre otras, las cuales se distribuyen de manera predefinida y característica entre las diferentes lipoproteínas. En un comienzo se consideraba que las únicas funciones de las apoproteínas eran la conformación de la estructura de las lipoproteínas y el transporte de los lípidos. Posteriormente se ha comprobado que las apoproteínas intervienen activamente en el metabolismo de las lipoproteínas y pueden ser biomarcadores útiles. Por ejemplo, la apo C-II es activadora de la enzima que hidroliza los triglicéridos (TG) en el plasma y la apo C-III es inhibidora, la apo B-100 es el ligando específico de los receptores LDL, así como la apolipoproteína E es el ligando de los receptores que unen lipoproteínas posprandiales, y la apo A-I interviene activamente en el transporte inverso del colesterol. Las apoproteínas más estudiadas en relación con la enfermedad cardiovascular son la apolipoproteína B-100 (apo B) y la apo A-I, principales constituyentes proteicos de las LDL y HDL, respectivamente. En el caso de las LDL, existe una sola molécula de apo B por partícula; por lo tanto,

la concentración de apo B en el plasma es indicativa del número de partículas aterogénicas.

Asociadas a las lipoproteínas existen enzimas y proteínas transportadoras de lípidos, que participan activamente en su transformación a lo largo del metabolismo lipídico y en el cumplimiento de las diferentes actividades fisiológicas.

Es importante tener presente que cada una de las lipoproteínas mencionadas constituyen familias lipoproteicas heterogéneas, compuestas por distintas subfracciones que difieren en tamaño, composición y densidad, las cuales poseen diferentes papeles con respecto a la aterogénesis.

Metabolismo

En el estado posprandial, los TG de la dieta se absorben en el intestino. En la membrana del enterocito se encuentra una proteína de transporte de esteroides recientemente identificada que facilita el ingreso del colesterol a la célula. En su interior se esterifica por medio de la acetil-colesterol-acil transferasa y junto con la apo B48, TG esterificados y los fosfolípidos constituyen el quilomicrón. Estas lipoproteínas pasan a la circulación y constituyen el sustrato de la enzima lipolítica lipoproteinlipasa (LPL). Esta enzima se encuentra localizada en la superficie endotelial de los tejidos adiposo y muscular. La insulina estimula la síntesis de la LPL, principalmente la del tejido adiposo. Activada por la apo C-II, la LPL hidroliza rápidamente los TG, a la vez que de la superficie del quilomicrón se desprenden moléculas de colesterol, fosfolípidos y apoproteínas que son transferidas a la familia de las HDL. De esta manera, el quilomicrón se transforma en un remanente que finalmente es tomado por el hígado. Los ácidos grasos libres (productos de hidrólisis de TG) ingresan principalmente en los tejidos adiposo y muscular. Si por algún motivo se encuentra alterado o demorado el catabolismo de los quilomicrones, se origina una hipertrigliceridemia con acumulación de sus remanentes, acompañada de disminución de HDL. En el estado de ayuno, la principal lipoproteína secretada desde el hígado es la VLDL, rica en TG. La VLDL también es sustrato de la LPL que hidroliza sus TG generando su producto remanente o IDL. A su vez, la IDL es hidrolizada por la enzima lipasa hepática formándose la LDL. La lipasa hepática, al igual que la LPL, se encuentra bajo regulación hormonal. Estimulan su síntesis la insulina, los andrógenos, los progestágenos con actividad androgénica y la hormona tiroidea, en tanto que los estrógenos la inhiben. Estos pasos secuenciales de transformación en el plasma de VLDL en IDL y ésta a su vez en LDL, se conoce como cascada lipolítica o cadena de deslipidaciones. La molécula de apo B que contiene la VLDL precursora secretada por el hígado es transferida a la IDL y luego a la LDL.

Tanto la IDL como la LDL distribuyen el colesterol a los tejidos para el cumplimiento de sus funciones: reposición del colesterol de las membranas y síntesis de hormonas esteroideas. Lo realizan a través de la unión

específica de la apo B con los receptores LDL ubicados en las membranas celulares de tejidos hepáticos y extra-hepáticos. La incorporación del colesterol al citoplasma induce la regulación intracelular de la biosíntesis del colesterol a través de la enzima clave, 3 hidroxil-3 metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, además de regular la síntesis de los receptores LDL. Cuando los receptores LDL se encuentran disminuidos o las lipoproteínas están modificadas (glicosiladas, oxidadas, etc.), los receptores no las reconocen y las lipoproteínas permanecen más tiempo en circulación y su destino final son los macrófagos de la pared arterial. Es por este motivo que las modificaciones en la estructura y la composición de las lipoproteínas aumentan su aterogenicidad.

Simultáneamente, en la circulación plasmática se producen intercambios de moléculas de lípidos entre una lipoproteína y otra, a través de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP). Estos intercambios generan modificaciones en las lipoproteínas que contribuyen a su remodelación intravascular. En situaciones de hipertrigliceridemia, por ejemplo cuando aumentan las VLDL, los intercambios se van a producir en forma más prolongada y en consecuencia las LDL y las HDL se enriquecen en TG, lo cual incrementa la potencialidad aterogénica de la primera y perjudica la función protectora de la segunda.

Como ya se ha mencionado, las HDL, cuya principal apoproteína es la apo A-I, tienen un papel antiaterogénico. Las HDL provienen de la síntesis hepática e intestinal o resultan del catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. Pueden distinguirse por lo menos dos subfracciones de HDL esféricas y maduras, HDL2 y HDL3, que varían en su densidad, tamaño y composición. La HDL2 es sustrato de lipasa hepática que hidroliza los TG y fosfolípidos de esta lipoproteína, favoreciendo su catabolismo a través de su ingreso al hígado. El nivel de HDL2 depende de variables fisiológicas como las hormonas sexuales, insulina, ejercicio físico y dieta. El transporte inverso del colesterol constituye el proceso por el cual el colesterol excedente de los tejidos periféricos se transporta hacia el hígado. Esta ruta metabólica llevada a cabo por las HDL incluye varios pasos: a) flujo del colesterol libre desde los tejidos periféricos, por ejemplo a través del transportador ABCA1 y su captación por la subfracción preb-HDL (discoidal e inmadura), b) esterificación del colesterol libre de las preb-HDL por acción de la enzima lecitina:colesterol aciltransferasa, crucial en el proceso de maduración de las HDL, c) intercambio de colesterol esterificado y TG entre HDL y lipoproteínas con apo B por acción de la CETP y d) depuración hepática del colesterol esterificado a través de la intervención de receptores *scavenger* denominados SR-BI. Otra vía de conducción del colesterol hasta el hígado es mediante las mismas lipoproteínas con apo B, que por acción de la CETP se sobrecargaron de colesterol y, por lo tanto, cumplen de manera indirecta con la finalidad del transporte inverso del colesterol.

Todas las lipoproteínas están presentes en el plasma, pero su pasaje al subendotelio y retención depende de varias condiciones, como su tamaño, composición química y el estado del endotelio que puede estar alterado. El subendotelio es el escenario donde las lipoproteínas pueden unirse a proteoglicanos, sufrir procesos oxidativos, depositarse en macrófagos e inducir la producción de radicales libres, citocinas proinflamatorias y otros factores de crecimiento que influyen decisivamente en la formación de diversos tipos de placas ateromatosas.

Diagnóstico bioquímico de las dislipidemias (9-10)

Además de la anamnesis y el examen físico exhaustivo, el estudio bioquímico contribuye sustancialmente al diagnóstico de las dislipidemias. El perfil básico de lípidos y lipoproteínas debe incluir las siguientes determinaciones efectuadas con ayuno previo de 12 horas: colesterol total, colesterol-LDL (C-LDL), colesterol-HDL (C-HDL) y TG.

El valor del C-LDL puede obtenerse por determinación química o a través de la fórmula de Friedewald: $C\text{-LDL} = \text{colesterol total} - (\text{TG} / 5 + \text{C-HDL})$. Esta fórmula estima el colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) mediante el cociente $\text{TG} / 5$, estimación hecha en base a que en una VLDL típica la relación colesterol / TG es de 1 / 5. Debido a la presencia de VLDL de composición química anómala en asociación con la hipertrigliceridemia, la fórmula de Friedewald pierde precisión cuando el nivel de TG plasmáticos supera los 200 mg/dl y no debería tomarse en cuenta cuando los TG superan los 400 mg/dl. (11, 12)

Otro parámetro muy útil, en especial en casos de hipertrigliceridemia, es el cálculo del colesterol no HDL (C-noHDL), que se obtiene de la siguiente manera: $C\text{-noHDL} = \text{colesterol total} - \text{C-HDL}$. Este parámetro puede emplearse como subrogante de la medida de apo B, la cual a su vez es un indicador del número de partículas de C-LDL.

La medida de apo B es una determinación de complejidad metodológica comparable a los restantes parámetros lipoproteicos. En comparación con el C-LDL, es mejor predictor de enfermedad cardiovascular e indicador del número de partículas de C-LDL. Su mayor utilidad se encuentra en pacientes con niveles normales o límite de C-LDL.

Recomendaciones para el dosaje de lípidos

El estudio de lípidos debe realizarse a partir de los 20 años de edad en la población general. En sujetos sin enfermedad vascular pero con antecedentes de dislipidemia en familiares de primer orden o enfermedad vascular prematura, el estudio debe realizarse entre los 2 y los 10 años de edad (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Con respecto al seguimiento se recomienda: si el sujeto tuvo valores considerados normales para su riesgo cardiovascular, repetir los estudios cada 3 años hasta la cuarta década de la vida y luego anualmente

(Recomendación de clase I, nivel de evidencia C).

El estudio de lípidos debe incluir el dosaje de **colesterol total, TG, C-HDL y C-LDL**. Se recomienda que el C-LDL sea cuantificado analíticamente en lugar de aplicar la fórmula, y más especialmente cuando los TG superan los 200 mg/dl. A partir de esos datos se calculará también el **C-noHDL** como parámetro indicador del nivel circulante de las lipoproteínas con apo B: LDL, VLDL, remanentes de VLDL e IDL. Se recomienda la determinación de **apo B** para aquellos individuos con antecedentes familiares de dislipidemia o manifestación temprana de enfermedad cardiovascular **(Recomendación de clase I, nivel de evidencia C)**.

Clasificación de las dislipidemias (9, 13)

Las dislipidemias son alteraciones en la concentración de las lipoproteínas plasmáticas generadas por trastornos metabólicos. Estos trastornos pueden conducir a aterosclerosis, a veces prematura, o a pancreatitis. Todas las dislipidemias pueden ser: a) primarias (alteraciones genéticas que afectan apoproteínas, enzimas, receptores o transportadores que participan en el metabolismo lipoproteico) o b) secundarias al tipo de alimentación, a patologías de base (diabetes mellitus, nefropatía, hepatopatía, hipotiroidismo, obesidad, colestasis, anorexia nerviosa, disglobulinemias, etc.), al tratamiento con algunos fármacos (betabloqueantes, diuréticos tiazídicos, ciclosporina A, estrógenos, andrógenos, progestágenos, corticoides, inhibidores de las proteasas, etc.) o a otros factores (sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, etc.). A su vez, existen diversas clasificaciones de las dislipidemias, aunque ninguna de ellas resulta completamente satisfactoria. Teniendo en cuenta la finalidad terapéutica en las dislipidemias, la clasificación más simple y útil consiste en: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia mixta o combinada e hipoalfalipoproteinemia (descenso de C-HDL); esta última puede presentarse en forma aislada o combinada con alguna de las anteriores.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de las dislipidemias es normalizar la alteración lipídica presente para reducir el riesgo aterogénico al que está expuesto el paciente. Las drogas hipolipemiantes destinadas a corregir un factor de riesgo permanente (hiperlipidemia) deberán utilizarse por períodos prolongados, usualmente de por vida, por lo que deben monitorizarse con regularidad su eficacia y su tolerancia.

Hábitos higiénico-dietéticos

Los cambios terapéuticos en los hábitos de vida siguen siendo esenciales en el tratamiento de las dislipidemias. El efecto beneficioso de estas medidas se relaciona con la disminución de los parámetros lipídicos y de diversos mecanismos cardioprotectores independientes de su acción sobre los lípidos. (14)

Las recomendaciones publicadas en el Consenso previo siguen vigentes sin modificaciones. (1) Dentro de

los puntos principales se recomienda un valor calórico total (VCT) que permita alcanzar y mantener un peso corporal saludable, provisto por 30% de grasas totales, 10% a 20% de proteínas y 50% a 60% de carbohidratos.

Las dietas ricas en fibras solubles o complementadas con fitoesteroles/esteroles pueden disminuir los niveles plasmáticos de C-LDL. (15, 16) Algunas recomendaciones sugieren una ingesta superior a 2 gramos/día de fitoesteroles/esteroles y un consumo mayor de 10 gramos/día de fibra soluble para ayudar a disminuir los niveles plasmáticos de C-LDL. (17) Además de los cambios en la alimentación, tiene particular importancia aumentar la actividad física. Se recomienda una actividad aeróbica de al menos 30 minutos diarios.

En la práctica, evaluar el índice de masa corporal y/o de la cintura en cada visita y alentar constantemente el mantenimiento o la reducción del peso a través de un equilibrio adecuado entre la actividad física y la ingestión calórica. (18) El índice de masa corporal (kg/m²) a lograr debería estar entre 18,5 y 24,9. El plan de alimentación requiere limitar la ingestión de grasas saturadas, de grasas *trans* y de colesterol y aumentar el consumo de carbohidratos complejos y de fibra vegetal soluble, para lo cual es necesario modificar o reducir el consumo de alimentos de origen animal (lácteos, yema de huevo, carnes de todo tipo) y aumentar el consumo de alimentos de origen vegetal (legumbres, cereales, hortalizas y frutas). Este plan de alimentación contribuye al descenso del peso y también puede facilitar un descenso moderado (10-15%) del C-LDL. El objetivo inicial del tratamiento debe ser reducir el peso corporal en aproximadamente un 10% del valor basal. (19)

Tratamiento farmacológico**Estatinas**

Las estatinas inhiben la enzima HMG-CoA reductasa, bloqueando el paso limitante para la síntesis hepática de colesterol. Son los fármacos más eficaces para reducir el C-LDL, con los que pueden lograrse descensos de hasta un 60% independientemente del valor basal. Además, las estatinas pueden reducir los niveles plasmáticos de los TG en un 25-30% y aumentar el nivel de C-HDL en un 10% aproximadamente. Las estatinas presentan, además de su efecto hipolipemiente, otra serie de acciones (efectos pleiotrópicos), algunos de los cuales podrían contribuir a la estabilización de la placa de ateroma.

Varias de las estatinas se han utilizado en estudios clínicos a largo plazo en prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria y se han demostrado reducciones significativas en la morbimortalidad coronaria y en la mortalidad general.

En **prevención primaria** existen evidencias con la pravastatina, la lovastatina, la atorvastatina y la rosuvastatina. El estudio WOSCOPS demostró en 6.595 hombres hipercolesterolémicos que el tratamiento con pravastatina 40 mg por 5 años redujo un 31% la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y

muerte cardiovascular, un 31% la aparición de IAM y un 28% la ocurrencia de muerte por enfermedad coronaria en comparación con el grupo placebo. (20) El ensayo AFCAPS/TexCAPS, que comparó lovastatina *vs.* placebo en 6.605 hombres y mujeres con niveles de colesterol promedio, demostró una reducción significativa del punto final primario (IAM, angina inestable o muerte súbita) en un 37% en el grupo medicado con estatinas. (21) El estudio ALLHAT-LLT comparó pravastatina 40 mg *vs.* tratamiento habitual en 10.355 sujetos con C-LDL entre 120 y 189 mg/dl y al menos un factor de riesgo adicional. Este estudio no encontró diferencias en el punto final primario de mortalidad y mostró una tendencia no significativa en la reducción del punto final secundario de mortalidad de origen coronario o IAM (RRR 9%), aunque presentó debilidades metodológicas y una reducción de sólo el 17% en el grupo tratado farmacológicamente. (22) El trabajo ASCOT-LLA aleatorizó 10.297 pacientes con al menos tres factores de riesgo a atorvastatina 10 mg *vs.* placebo. Debió suspenderse tempranamente (mediana de seguimiento de 3,3 años) al encontrar una reducción significativa del 38% en el punto final primario de muerte por enfermedad coronaria e IAM. (23) El estudio japonés MEGA aleatorizó 7.832 pacientes a pravastatina 10-20 mg *vs.* placebo por un período de 5 años. El punto final primario, compuesto por muerte cardíaca, IAM, angina inestable o revascularización, disminuyó significativamente, el 33%, en el grupo de sujetos tratados con estatinas. (24) Finalmente, el estudio JUPITER comparó el efecto de la rosuvastatina 20 mg *vs.* placebo en 17.802 sujetos con C-LDL considerado "normal" (< 130 mg/dl) con PCR \geq 2 mg/dl. (25) El punto final primario fue una combinación de muerte cardiovascular, IAM, accidente cerebrovascular (ACV), revascularización y hospitalización por angina inestable. El estudio se suspendió tras un seguimiento medio de 1,9 años al detectarse una reducción significativa del punto final primario, del 44%, una reducción del 54% en la ocurrencia de IAM, una disminución del 48% en la aparición de ACV y una reducción del 20% en la mortalidad. Una revisión sistemática reciente, que incluyó 34.272 sujetos en prevención primaria, mostró que las estatinas en comparación con placebo reducen la mortalidad total en un 17% (RR 0,83, IC 95% 0,73-0,95) y los eventos cardiovasculares totales (mortales y no mortales) en un 30% (RR 0,70, IC 95% 0,61-0,79). (26)

En contexto de la **prevención secundaria**, la evidencia proveniente de los grandes ensayos aleatorizados con estatinas demuestra que la disminución del colesterol reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de IAM y de ACV y la necesidad de revascularización. En el estudio CARE, 4.159 hombres y mujeres con IAM previo fueron aleatorizados a pravastatina 40 mg *vs.* placebo. (27) La rama tratada con estatinas mostró una reducción significativa, del 24%, en el punto final primario muerte coronaria o IAM. El estudio 4S comparó simvastatina *vs.* placebo en 4.444 sujetos con

IAM o enfermedad coronaria. (28) La simvastatina produjo un descenso del 30% de la mortalidad en un seguimiento promedio de 5,4 años. El ensayo LIPID aleatorizó 9.014 pacientes a pravastatina 40 mg *vs.* placebo, con un seguimiento promedio de 6,1 años. (29) La rama tratamiento mostró una reducción del 24% en la mortalidad cardiovascular y del 14,1% en la mortalidad total. En el estudio HPS, 20.536 pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad vascular en otro territorio o diabetes fueron asignados a tratamiento con simvastatina 40 mg o placebo durante un período medio de 5 años. (30) En el grupo tratado con simvastatina se observó una reducción significativa de la mortalidad total (12,9% *vs.* 14,7%; $p = 0,0003$), que se debía fundamentalmente a una reducción de la mortalidad coronaria del 18%, altamente significativa (5,7% *vs.* 6,9%; $p = 0,0005$). La simvastatina redujo también en forma significativa la tasa de muerte coronaria e IAM no mortal (8,7% *vs.* 11,8%; $p = 0,0001$), la tasa de ictus mortal y no mortal (4,3% *vs.* 5,7%; $p < 0,0001$) y la tasa de revascularización (9,1% *vs.* 11,7%; $p < 0,0001$). El trabajo PROSPER aleatorizó 5.804 sujetos de entre 70 y 84 años a pravastatina 40 mg *vs.* placebo. (31) La pravastatina redujo significativamente, el 15%, la incidencia del punto final primario de muerte coronaria, IAM o ACV. Finalmente, en los últimos años se diseñaron estudios que analizaban la hipótesis de que con un tratamiento más intensivo con estatinas se podría lograr un beneficio mayor. El estudio PROVE-IT incluyó 4.162 pacientes con síndrome coronario agudo, que fueron aleatorizados a una estrategia "intensiva" (atorvastatina 80 mg) *vs.* una estrategia "estándar" (pravastatina 40 mg). (32) El punto final primario a 2 años compuesto por muerte, IAM, angina inestable, ACV o revascularización disminuyó significativamente, el 16%, en la rama intensiva. El ensayo A to Z aleatorizó 4.497 sujetos con síndrome coronario agudo a simvastatina 40 mg en el primer mes y luego 80 mg *vs.* placebo los primeros 4 meses seguido de simvastatina 20 mg. (33) Luego de 2 años hubo una reducción no significativa del punto final primario de muerte cardiovascular, IAM, ACV o readmisión por síndrome coronario del 11%, con una disminución significativa del 25% en la muerte cardiovascular en la rama intensiva. El estudio TNT incluyó 10.001 pacientes con enfermedad coronaria crónica que fueron aleatorizados a atorvastatina 10 mg *vs.* atorvastatina 80 mg. (34) El punto final primario para un evento cardiovascular mayor fue menor en el grupo tratado con dosis altas de estatinas (8,7% *vs.* 10,9%, RRR 22%; $p < 0,001$). Finalmente, el ensayo clínico IDEAL aleatorizó 8.888 sujetos con antecedente de IAM a una estrategia de simvastatina 20/40 mg *vs.* atorvastatina 80 mg. (35) Con una media de seguimiento de 4,8 años, el punto final primario de muerte coronaria, paro cardíaco resucitado e IAM ocurrió menos frecuentemente, aunque en forma no significativa, en la estrategia más intensiva. Sin embargo, hubo una reducción significativa del 13% en los eventos cardiovasculares mayores a favor de la

rama atorvastatina en dosis altas. Un metaanálisis que incluyó estos cuatro últimos ensayos mostró que el C-LDL promedio de 130 mg/dl se redujo a 101 mg/dl en el tratamiento “convencional” y a 75 mg/dl en el tratamiento “intensivo”. (36) Esta diferencia se asoció con una reducción significativa del 16% en el punto final muerte cardiovascular o IAM, con un descenso también significativo en la incidencia de IAM y de ACV.

Las dosis diarias de estatinas varían para los diferentes compuestos: lovastatina 10 a 80 mg, pravastatina 10 a 40 mg, fluvastatina 20 a 80 mg, atorvastatina 10 a 80 mg, rosuvastatina 5 a 40 mg, simvastatina 10 a 80 mg. Con este último fármaco en particular, la dosis de 80 mg debería restringirse a los pacientes que vienen siendo tratados por más de 1 año, sin presentar síntomas o signos de miopatía. Asimismo, si dichos pacientes deben ser tratados con fármacos potencialmente intercurrentes, debería efectuarse el cambio por otra estatina, como rosuvastatina o atorvastatina. Es importante puntualizar que a cada duplicación de la dosis corresponde un descenso aproximado adicional del 6% del C-LDL. El porcentaje de reducción del C-LDL promedio publicado en los principales ensayos clínicos en respuesta a las diferentes dosis de estatinas se detalla en la Tabla 1. (37)

Las estatinas en general son drogas bien toleradas. Entre los efectos adversos e interacciones hay que considerar: náuseas, estreñimiento, insomnio, cefaleas, cansancio, alteraciones del hepatograma (aumento de TGO y TGP). En este último caso hay que diferenciar de las alteraciones crónicas del hepatograma observadas en pacientes dislipidémicos con hígado graso. Cuando superan tres veces el valor máximo normal, se recomienda suspender el fármaco. Este efecto adverso se observa en menos del 1,5% de los casos. Se puede volver a intentar un nuevo tratamiento una vez normalizadas las enzimas, eventualmente con otro compuesto de la familia. Otro efecto adverso es la miopatía, que se observa en el 1,5% a 5% de los casos en los ensayos clínicos aleatorizados, aunque existe una gran variación en las definiciones. (38) Diferentes metaanálisis no han encontrado diferencias significativas en la incidencia de miositis clínicamente relevante o rabdomiólisis. (39, 40) Dado que el tema se ha instalado en la cultura popular, es importante asegurarle al paciente que en su gran mayoría los malestares no se relacionan con la toma de estatinas. Las interacciones farmacológicas más comunes se producen con ácido nicotínico, fibratos, antifúngicos, antibióticos macrólidos, antihistamínicos, inmuno-

Tabla 1. Reducción porcentual del C-LDL por el tratamiento con estatinas

Dosis por día	Descenso delC-LDL, % Promedio	Descenso delC-LDL, % Rango	Número de ensayos clínicos
Atorvastatina			
10 mg	39	28,9-40,2	35
20 mg	43	38,4-46,1	14
40 mg	50	45,1-51,3	7
80 mg	60	46,3-55,4	11
Fluvastatina			
20 mg	22	17-21,8	5
40 mg	25	22-26	6
80 mg	36	29,6-30,6	2
80 mg XL	35	--	0
Pravastatina			
10 mg	22	18-24,5	10
20 mg	32	23-29	12
40 mg	34	25,2-34	10
80 mg	37	--	0
Rosuvastatina			
5 mg	45	39,1-46	7
10 mg	52	37,1-50,6	22
20 mg	55	45-52,4	7
40 mg	63	53,6-58,8	5
Simvastatina			
10 mg	30	26-33,1	20
20 mg	38	19-40	23
40 mg	41	34,3-43	10
80 mg	47	43-48,8	6

supresores o antirretrovirales. Estas interacciones deben considerarse por el potencial aumento de la incidencia de efectos adversos.

Resinas de intercambio

Disminuyen la absorción del colesterol por interrumpir el circuito enterohepático de los ácidos biliares. Las dosis habituales de colestiramina son de 4-24 g con las comidas principales. Disminuyen la concentración plasmática de colesterol el 10-20%, no modifican los niveles de C-HDL pero puede aumentar ligeramente los niveles de TG, por lo que se contraindica su uso en presencia de hipertrigliceridemia. En el estudio LRC-CPPT, el tratamiento con colestiramina *vs.* placebo en hombres hipercolesterolémicos en prevención primaria redujo el 8% y el 12% los niveles de colesterol y C-LDL, asociándose con una reducción del 19% en la incidencia de enfermedad coronaria. (41) Están indicadas fundamentalmente en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigota y en el tratamiento combinado con estatinas en pacientes con hipercolesterolemia primaria grave. Los efectos adversos se manifiestan principalmente en el tracto gastrointestinal.

Ezetimibe

Este fármaco compite con el colesterol por el transportador transmembrana NPC1L1, situado en el ribete en cepillo del intestino delgado. Variaciones en distintos aminoácidos de dicha proteína podrían identificar grupos más o menos respondedores al ezetimibe. (42) Como monoterapia, reduce aproximadamente un 18-19% el nivel de C-LDL, pero quizá su máxima utilidad se encuentre en su combinación con las estatinas (véase Tratamiento combinado). No existe al presente evidencia de que el ezetimibe como monoterapia, en comparación con el placebo, reduzca los eventos cardiovasculares o la mortalidad. (43) Es por ello que su utilización quedaría para los pacientes que no toleran las estatinas o no alcanzan las metas con dosis adecuadas de otros hipolipemiantes.

Tratamiento combinado

La asociación de drogas hipolipemiantes debería considerarse sólo después de una dieta adecuada. La terapia combinada debe usarse en forma gradual añadiendo

una droga por vez, excepto el ezetimibe con estatinas, que puede emplearse como terapia de inicio cuando se requiera tratamiento farmacológico.

Los niveles de lipoproteínas plasmáticas y los posibles efectos adversos de la droga se deben monitorizar a las 4 a 12 semanas de iniciado el tratamiento. Una tercera droga debe considerarse solamente si la terapia combinada de dos drogas no fue efectiva en disminuir los valores de C-LDL en dos análisis consecutivos con un intervalo no menor de 6 semanas. Las combinaciones de dos drogas más efectivas para reducir el C-LDL se muestran en la Tabla 2.

Aunque existen diferentes combinaciones, las más utilizadas son estatinas con ezetimibe, fibratos y/o ácido nicotínico.

Los fibratos se asocian con un riesgo ligeramente mayor (< 1%) de miopatía, colelitiasis y trombosis venosa. (44) En especial debe evitarse la combinación de gemfibrozil y estatinas por el riesgo de miopatía. La opción preferida es el empleo de fenofibrato o de ácido fenofibrato (metabolito activo) que no se asocia con una inhibición del metabolismo de las estatinas. Los efectos aditivos de la simvastatina y fenofibrato sobre los parámetros lipídicos se han documentado en el estudio SAFARI. (44) La terapia combinada de simvastatina 20 mg/día más fenofibrato 160 mg/día en comparación con la monoterapia con simvastatina 20 mg/día en pacientes con hiperlipidemia combinada (niveles de TG \geq 150 mg/dl y \leq 500 mg/dl y C-LDL > 130 mg/dl), demostró que disminuye significativamente los niveles de C-LDL (31,2% y 25,8%, respectivamente). Además, en comparación con la monoterapia, los niveles de C-HDL aumentaron significativamente con la terapia combinada (18,6% y 9,7%, respectivamente), sin eventos adversos graves relacionados con las drogas. (45)

El tratamiento combinado con estatinas y ácido nicotínico (AN) se utiliza en pacientes con hiperlipidemia combinada, especialmente con C-HDL bajo. El agregado de AN a una estatina constituye una combinación importante porque tiene efectos significativos en el aumento del C-HDL. Varios trabajos han demostrado la seguridad de esta combinación y su eficacia en la inhibición del desarrollo de la aterosclerosis, como el estudio ARBITER 2, en el cual se adicionó AN de liberación prolongada a la terapia con estatinas y se observó un

Combinación de drogas	Variación habitual (%)	
	C-LDL	C-HDL
Estatina + resina de intercambio	-50 a -60	+10 a +15
Estatina + ácido nicotínico	-50 a -60	+25 a +50
Estatina + ezetimibe	-40 a -60	+7 a +9
Ácido nicotínico + resina de intercambio	-35	+25 a +50
Estatina + resina de intercambio + ácido nicotínico	-70	+25 a +50
Resina de intercambio + ezetimibe	-40	+1 a +5
Estatina + fibratos	-20 a -40	+10 a +20

Tabla 2. Efecto del tratamiento combinado sobre los lípidos

aumento del C-HDL en un 21% y redujo la progresión de la aterosclerosis a través de la medición del cambio en el espesor íntima-media carotídeo en comparación con la monoterapia en pacientes con enfermedad coronaria conocida y niveles bajos de C-HDL. (46)

Dada la seguridad del AN de liberación prolongada en combinación con una estatina, se ha recomendado el uso de la terapia combinada para maximizar la reducción del riesgo en pacientes con dislipidemia.

En el estudio HDL-Atherosclerosis Treatment, el grupo simvastatina (10-20 mg/día) y AN (2-4 g/día) demostró una reducción significativa de IAM mortal, ACV y revascularización del 90% en comparación con placebo. (47) Además, la terapia con simvastatina-AN generó una regresión del 0,4% de enfermedad coronaria cuando se comparó con otros grupos de tratamiento antioxidantes como monoterapia, y antioxidantes más simvastatina y niacina. (48) Los estudios que evalúan la terapia combinada de estatinas más AN siempre han demostrado eficacia en el aumento de C-HDL y la reducción de TG y C-LDL. (48-51) Los estudios angiográficos han demostrado que el tratamiento combinado impide la progresión de la enfermedad coronaria. (52)

Estatina-ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 (aceites de pescado) son ácidos grasos esenciales que inhiben la síntesis de VLDL y TG en el hígado. El uso de los ácidos grasos omega-3 ha demostrado una reducción significativa de los niveles de TG y un aumento de los niveles de C-LDL en pacientes con TG elevados. Los suplementos dietéticos con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) también han demostrado que reducen el riesgo de muerte, eventos coronarios y ACV. (53)

En los estudios de terapia combinada de estatinas y PUFA se observó una disminución del C-LDL (13% a 24%) y la reducción de TG (27% a 30%) cuando se añade pravastatina 40 mg/día (54) o simvastatina 20 mg/día. (55) Del mismo modo, el tratamiento combinado con atorvastatina 10 mg produjo reducciones significativas en la concentración de partículas de C-LDL pequeñas y densas y aumento del C-HDL en comparación con la monoterapia. (56)

En un estudio reciente se evaluó la terapia combinada de simvastatina 40 mg y ácidos grasos omega-3 4 g/día y se halló que disminuye el C-noHDL en comparación con placebo (9,0% vs. 2,2%, respectivamente); además, el tratamiento combinado redujo significativamente los TG (29,5%), el colesterol de las VLDL (27,5%) y aumentó el C-HDL (3,4%). (57)

La terapia combinada mejora aún más el perfil lipídico en los pacientes de riesgo muy alto que aún no han alcanzado las metas recomendadas a pesar de la terapia con estatinas.

La terapia combinada puede haber sido afectada por el mayor riesgo de reacciones adversas, **especialmente miopatía con el gemfibrozil en combinación con una estatina, motivo por el cual no debe**

utilizarse esta combinación. Sin embargo, otros fármacos hipolipemiantes como AN, fenofibrato y los ácidos grasos omega-3 no tienen interacciones farmacocinéticas con las estatinas y confieren un riesgo bajo de aumento de los efectos secundarios de las estatinas. La mejora en la seguridad de estos agentes con una estatina ha estimulado una nueva era de los ensayos clínicos que evalúan los posibles beneficios clínicos del tratamiento combinado de reducción del riesgo de enfermedad coronaria.

Metas/objetivos terapéuticos

Se considera como objetivo primario la reducción del C-LDL, mientras que los objetivos secundarios para tener en cuenta son el C-noHDL, el C-HDL, el nivel de TG y las apolipoproteínas. Los objetivos o metas terapéuticas deben "ajustarse" según el riesgo cardiovascular del paciente (véase el capítulo "Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular"). Los recursos principales para alcanzar estos objetivos son un plan de alimentación correcto, modificaciones en el estilo de vida y los fármacos hipolipemiantes.

Objetivo primario: reducción del C-LDL

La mayor parte del colesterol plasmático es transportado por las LDL y existe una fuerte correlación entre los niveles plasmáticos del colesterol total, el C-LDL y el riesgo cardiovascular. Esta asociación se observa tanto en pacientes en prevención primaria como en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida. (58-60) Están demostrados los beneficios del logro de descensos importantes de los niveles de C-LDL, cualquiera que sea el valor basal del que se parta, en pacientes en prevención primaria, en diabéticos, en pacientes con un riesgo estimado mayor del 20% a los 10 años y en sujetos con enfermedad cardiovascular establecida. El beneficio es mayor cuanto mayor es el riesgo absoluto del paciente y se relaciona con el grado de descenso del C-LDL y no con el valor absoluto inicial. Una reducción del 10% en el nivel plasmático de colesterol total reduce un 25% el riesgo de enfermedad coronaria durante 5 años, mientras que la reducción de 1 mmol/L (aproximadamente 39 mg/dl) de C-LDL disminuye el 12% la mortalidad de cualquier causa, el 19% la mortalidad coronaria, el 23% la incidencia de enfermedad coronaria, el 17% la ocurrencia de ACV y el 21% la aparición de enfermedad cardiovascular en cualquiera de sus formas (61) (Tabla 3).

Objetivo secundario: incremento del C-HDL en pacientes con C-HDL bajo

Las modificaciones en el estilo de vida constituyen la primera línea de tratamiento para los pacientes con C-HDL reducido (< 40 mg/dl para hombres y < 50 mg/dl para mujeres). Aun cuando se decida iniciar un tratamiento farmacológico, nunca debe olvidarse la importancia del estilo de vida saludable en esta población. Está bien establecido en la bibliografía que el cese del hábito de fumar, la actividad física aeróbica,

Categoría de riesgo	Objetivo de C-LDL	Recomendación y nivel de evidencia
Bajo	< 160 mg/dl	I, A
Moderado	< 100 mg/dl, o reducción > 50% del basal Razonable < 70 mg/dl en presencia de ASC	I, A IIa, C
Enfermedad aterosclerótica sintomática o riesgo cardiovascular alto por puntaje de riesgo	< 70 mg/dl, o reducción > 50% del basal	I, A
Enfermedad renal crónica moderada a grave	< 100 mg/dl, o reducción > 50% del basal Razonable < 70 mg/dl	I, B IIa, B

ASC: Ateromatosis subclínica. C-LDL: Colesterol contenido en lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 3. A. Objetivo primario: reducción del C-LDL. Se recomienda como objetivo terapéutico primario el descenso del C-LDL para la reducción de riesgo cardiovascular (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Categoría de riesgo	Objetivo de C-noHDL	Recomendación y nivel de evidencia
Bajo	< 190 mg/dl	I, A
Moderado	< 130 mg/dl Razonable < 100 mg/dl en presencia de ASC	I, A IIa, C
Enfermedad aterosclerótica sintomática o riesgo cardiovascular alto por puntaje de riesgo	< 100 mg/dl	I, A

ASC: Ateromatosis subclínica. C-noHDL: Colesterol no contenido en lipoproteínas de alta densidad.

Tabla 3. B. Objetivo secundario: reducción del C-noHDL. Se recomienda como objetivo terapéutico secundario el descenso del C-noHDL para la reducción de riesgo cardiovascular (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

el abandono del sedentarismo y el descenso de peso en los pacientes con sobrepeso u obesidad constituyen medidas para incrementar el C-HDL y a la vez han demostrado reducción del riesgo de eventos cardiovasculares. (62-65) El consumo moderado de alcohol también está relacionado con la elevación del C-HDL. (66) Sin embargo, su utilización como estrategia de prevención cardiovascular debe ser contrabalanceada con el riesgo que conlleva el consumo excesivo.

Diversos estudios han evaluado el impacto de las drogas hipolipemiantes sobre la reducción de riesgo cardiovascular en pacientes con C-HDL bajo. Las estatinas han demostrado un amplio beneficio en estos pacientes, tanto en prevención primaria como secundaria. En el estudio AFCAPS/TexCAPS, que incluyó específicamente pacientes con C-HDL reducido y/o C-LDL elevado, el tratamiento con lovastatina se asoció con una reducción del 37% del riesgo de padecer un primer evento coronario. (21) Este beneficio se alcanzó con una reducción del 25% del C-LDL y un incremento modesto, del 6%, en el C-HDL. Otros estudios de estatinas en pacientes con reducción de los niveles de C-HDL han demostrado efectos semejantes. (67-69) En el metaanálisis CTT, que abarcó 14 estudios aleatorizados que compararon el tratamiento con estatinas contra placebo, se observó que estos hipolipemiantes benefician en forma semejante tanto a los pacientes con C-HDL elevado o normal

como a los que presentan C-HDL bajo (≤ 36 mg/dl), lo cual consolida la idea del beneficio de estas drogas más allá del valor basal de C-HDL. (70) En concordancia, el papel del C-HDL en la predicción de riesgo cardiovascular residual de pacientes bajo tratamiento intensivo con estatinas se ha puesto en duda por un reciente subanálisis del estudio JUPITER. (71) Por lo expuesto, si bien las estatinas son fármacos que aumentan sólo discretamente el nivel plasmático de C-HDL, su utilización debe ser recomendada para reducir eventos cardiovasculares, priorizando la reducción del C-LDL acorde a la estratificación de riesgo global.

El AN es la droga disponible más potente para elevar el C-HDL, ya que su utilización como monoterapia se puede acompañar de un aumento del 20-30% de esta fracción lipídica. (72) En el estudio prospectivo Coronary Drug Project se evaluó el efecto a largo plazo de la utilización de AN, clofibrato o placebo en una población de hombres con antecedentes de IAM. (73) El AN no tuvo efecto sobre la reducción de muerte de cualquier causa o muerte cardiovascular en un seguimiento a 6 años; sin embargo, redujo el riesgo de reinfarcto (26%; $p < 0,001$) y de ACV (24%; $p < 0,02$). En un análisis extendido del mismo estudio se observó que a 15 años de seguimiento los pacientes tratados con AN también presentaban una reducción del riesgo relativo de muerte (11%; $p = 0,0004$). (74)

Gran parte de la bibliografía actual sobre AN surge de estudios angiográficos. Entre ellos se destaca el estudio HATS, que incluyó a 160 pacientes con enfermedad coronaria, niveles de C-LDL normales y C-HDL disminuido. Luego de un seguimiento a 3 años, el grupo tratado con simvastatina y AN mostró una regresión del grado de estenosis de las arterias coronarias proximales del 0,4% ($p < 0,001$), que además se acompañó de una reducción del riesgo de la incidencia de muerte cardiovascular o IAM no mortal con respecto al placebo (3% vs. 24%; $p < 0,03$). (47)

A pesar de estos resultados alentadores, el uso del AN se ha visto limitado por la frecuente aparición de efectos adversos (p. ej., *flushing*). Con el advenimiento del uso de las estatinas como hipolipemiantes, mucho mejor toleradas y con gran impacto clínico, el AN ha caído en desuso. Sin embargo, en los últimos años, las formulaciones de liberación extendida, así como el laroiprant (inhibidor específico de los receptores tipo 1 de PGD₂, cuya activación es responsable del *flushing*), han permitido ampliar el uso de AN y mejorar la tolerancia de los pacientes. Actualmente, el AN se postula como la alternativa de tratamiento en pacientes de prevención secundaria con C-HDL reducido, aunque existe controversia en el beneficio de su uso en combinación con estatinas. Los datos recientes sobre la suspensión del estudio AIM-HIGH por los National Institutes of Health de los Estados Unidos arrojan algunas dudas sobre los beneficios del AN. (75) En este sentido, los resultados futuros del estudio HPS2-THRIVE, diseñado para comparar el efecto de la niacina en pacientes de prevención secundaria bajo tratamiento con estatinas nos aportarán más información.

Los fibratos también se han evaluado en pacientes con C-HDL reducido. En el estudio VA-HIT, (76) que incluyó pacientes portadores de enfermedad coronaria, C-HDL bajo y C-LDL ≤ 140 mg/dl, el gemfibrozil produjo una reducción en el punto final combinado de muerte cardiovascular e IAM no mortal (reducción del riesgo relativo del 22%; $p = 0,006$). Este resultado se acompañó de una elevación del 6% del C-HDL, una reducción del 31% en la concentración de TG, sin cambios en el nivel de C-LDL. Lamentablemente, estudios posteriores no han logrado consolidar estos resultados. Según un metaanálisis reciente, el uso de un fibrato no otorga beneficio en cuanto a la reducción de muerte cardiovascular o ACV, mientras que estas drogas disminuyen la incidencia de IAM no mortal cuando se comparan con la administración de placebo. (77) El uso combinado de estatinas y fibratos fue evaluado en el estudio ACCORD. (78) Este estudio reclutó pacientes portadores de diabetes en prevención primaria y secundaria a los que se les administró tratamiento con simvastatina y fueron aleatorizados a recibir fenofibrato vs. placebo. El agregado del fibrato al esquema de tratamiento no se asoció con reducción de ninguno de los puntos finales preespecificados. Por lo expuesto, el tratamiento con un fibrato puede recomendarse para evitar eventos no mortales en pacientes con C-HDL

bajo como alternativa al uso de estatinas, que constituyen las drogas de primera elección. En la Tabla 4 se especifican las recomendaciones para el tratamiento de los niveles bajos de C-HDL.

Objetivo secundario: reducción de los niveles de triglicéridos

Los TG se relacionan habitualmente con alteraciones metabólicas (uno de los componentes del síndrome metabólico) y una fuerte asociación con enfermedad coronaria.

La hipertrigliceridemia a menudo es inducida y exacerbada por trastornos secundarios, potencialmente corregibles; (79, 80) por lo tanto, las intervenciones no farmacológicas como la pérdida de peso en los pacientes obesos, el ejercicio aeróbico, ingesta baja de hidratos de carbono y medicamentos que elevan los niveles de TG, el control estricto de la glucemia en diabéticos deben ser de primera línea y otros factores de riesgo como el tabaquismo y la hipertensión arterial deben controlarse. En un estudio con dieta hipocalórica con o sin ejercicio aeróbico en hombres y mujeres se observó una reducción del peso de 4 a 7,8 kg en un año, en los hombres los TG se redujeron en un 8% con dieta sola y un 33% con dieta más ejercicio, distinto en las mujeres en las cuales la dieta sola no generó ningún cambio y la adición de ejercicio sólo causó una ligera disminución de los TG. (81)

El abuso de alcohol debe evitarse en pacientes con hipertrigliceridemia grave, ya que pueden causar grandes aumentos de TG y precipitar pancreatitis.

Se recomienda como objetivo terapéutico secundario el descenso del C-LDL para la reducción de riesgo cardiovascular (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Los pacientes con C-HDL bajo deben ser instruidos en el abandono del sedentarismo, el cese del hábito de fumar y normalizar el peso como estrategias para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y aumentar los niveles de C-HDL (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los pacientes de prevención primaria que presenten C-HDL bajo y C-LDL elevado deben recibir como parte de su tratamiento una estatina para llegar a un objetivo de C-LDL acorde al riesgo cardiovascular (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los pacientes de prevención secundaria que presenten C-HDL bajo deben recibir como parte de su tratamiento una estatina para llegar al objetivo de C-LDL (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

En pacientes con C-HDL bajo que no responden a medidas higiénico-dietéticas es posible indicar ácido nicotínico como primera opción y fibratos como segunda opción (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Tabla 4. Objetivo secundario: incremento del C-HDL

A pesar de que las estatinas no son los fármacos más efectivos en la reducción de los niveles de TG, son los más eficaces en la reducción del riesgo cardiovascular; por lo tanto, debería ser la terapia de primera línea en pacientes con hipertrigliceridemia leve a moderada (200-500 mg/dl).

En pacientes con niveles muy elevados de TG, > 500 mg/dl, que presentan mayor riesgo de pancreatitis, estarían indicados otros tipos de fármacos como los fibratos, el AN y/o el aceite de pescado con omega-3; y cuando los niveles disminuyeron puede añadirse una estatina al tratamiento. En pacientes con enfermedad coronaria o de riesgo alto con niveles moderados se debe comenzar con estatinas y en aquellos con niveles altos de TG se sugiere comenzar con estatinas más un fibrato y/o aceite de pescado.

Los fibratos (gemfibrozil, o fenofibrato) reducen los niveles de TG en un 20% a 50%; el gemfibrozil aumenta el riesgo de toxicidad muscular inducida por la terapia con estatinas. Varios estudios clínicos en pacientes con enfermedad coronaria o de riesgo cardiovascular alto demostraron que el tratamiento con estatinas solas o combinadas proporcionan beneficios clínicos; tal es el caso del Helsinki Heart Study, (82) donde el grupo con gemfibrozil presentó una reducción de enfermedad coronaria. El VA-HIT (76) evaluó la eficacia del mismo fibrato en pacientes con niveles bajos de C-HDL (≤ 40 mg/dl), relativamente bajos de C-LDL (≤ 140 mg/dl) y TG (≤ 300 mg/dl) y se halló que generó un aumento del 6% del C-HDL, una reducción del 31% de los TG y no tuvo un efecto significativo sobre el C-LDL, con una reducción del riesgo absoluto cardiovascular a los 5 años del 4,4%. En el estudio ACCORD lípidos, (78) el fenofibrato no demostró beneficio cuando se añade a una estatina en pacientes con diabetes tipo 2, pero fue efectivo en el subgrupo de pacientes con niveles elevados de TG (> 204 mg/dl) y niveles bajos de C-HDL.

El AN en dosis de 1.500 a 2.000 mg/día puede reducir los TG entre un 15% y un 25%; puede empeorar la tolerancia a la glucemia en pacientes diabéticos, aunque no todos los estudios han demostrado este efecto. (83, 84)

En los pacientes con hipertrigliceridemia refractaria se deben utilizar estatinas, AN, fibratos y aceite de pescado; si no se obtiene una respuesta satisfactoria y se presentara pancreatitis aguda se puede llegar a la plasmaféresis. (85, 86) En la Tabla 5 se detallan las recomendaciones para el tratamiento de los niveles elevados de TG.

Situaciones particulares

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es una lipoproteína plasmática formada por una partícula rica en colesterol, sumada a una molécula de apolipoproteína B100 y una proteína adicional, la apolipoproteína (a), que se une a través de un puente disulfuro. Niveles elevados de Lp(a) potencialmente pueden aumentar el riesgo de

Se recomienda como objetivo terapéutico secundario el descenso del C-LDL para la reducción de riesgo cardiovascular (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Recomendaciones para el tratamiento de los triglicéridos (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**):

- Triglicéridos < 150 mg/dl: se considera valor normal.
- Triglicéridos entre 151 y 199 mg/dl: hipertrigliceridemia leve. Indicar cambios de hábitos higiénico-dietéticos con reducción de peso.
- Triglicéridos entre 200 y 499 mg/dl: hipertrigliceridemia moderada. Indicar cambios de hábitos higiénico-dietéticos con reducción de peso y tratamiento farmacológico (fibratos/ácido nicotínico). Evaluar riesgo cardiovascular global y analizar la necesidad de disminuir el C-LDL e incrementar el C-HDL.
- Triglicéridos > 500 mg/dl: hipertrigliceridemia grave. Considerar el riesgo de pancreatitis; el 10% de las pancreatitis se producen en pacientes con hipertrigliceridemias. Indicar cambios de hábitos higiénico-dietéticos con reducción de peso y tratamiento farmacológico (fibratos/ácido nicotínico). Con valores mayores de 800 mg/dl son obligatorias medidas urgentes para evitar la pancreatitis. En estos casos es necesario restringir el contenido de grasa al 10-15% del valor calórico y suprimir el consumo de alcohol. El empleo de fibratos (fenofibrato) y/o ácido nicotínico más ácidos grasos omega-3 (3-4 gramos diarios) son las medidas farmacológicas que deben emplearse. Evaluar riesgo cardiovascular global y analizar la necesidad de disminuir el C-LDL e incrementar el C-HDL.

Tabla 5. Objetivo secundario: reducción de los triglicéridos

ECA a través de un efecto protrombótico/antifibrinolítico y a través de su capacidad aterogénica generada como consecuencia de su depósito en la capa íntima de las arterias. La acción protrombogénica está relacionada con la interferencia con el plasminógeno al actuar la Lp(a) como inhibidor competitivo de la activación del plasminógeno, impidiendo la formación de plasmina. Esta partícula interfiere con la fibrinólisis [especialmente las isoformas de apo(a) pequeñas] debido a la similitud entre la molécula de apo(a) y el plasminógeno. (87) Además, interfiere con el tPA y estimula la síntesis de PAI favoreciendo un estado de hipofibrinólisis.

El efecto aterogénico es multicausal: 1) está relacionado con la acción local en la placa de colesterol. La Lp(a) pasa desde el plasma hacia la capa íntima arterial donde se une más ávidamente que la LDL; esta unión es no sólo a través de la apolipoproteína (a), sino también a través de la apolipoproteína B, contribuyendo así a la expansión la placa aterosclerótica, 2) aumenta el reclutamiento de células inflamatorias: la Lp(a) también se une a fosfolípidos proinflamatorios-oxidados y es un portador preferencial de los fosfolípidos oxidados en el plasma humano, 3) aumenta el depósito directo

de partículas LDL, 4, estimula la proliferación de las células musculares lisas: la migración y la proliferación de las células musculares lisas dentro de la íntima son mecanismos importantes en la formación de la placa de ateroma. Estos fenómenos son inhibidos por el TGF-beta (*transforming growth factor-beta*), un factor de crecimiento secretado en forma inactiva y activado por la plasmina. Un defecto de activación del TGF-beta por ausencia de plasmina puede inducir la migración y la proliferación de células musculares lisas y 5) aumenta la expresión de células de adhesión.

Existe una relación entre las distintas variaciones genéticas de la Lp(a), su concentración plasmática y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Por ejemplo, el polimorfismo kringle IV tipo 2 es una variante genética altamente relacionada con un tipo de Lp(a) que contiene apo(a) de forma pequeña; esta variante es la más relacionada con el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y con las concentraciones plasmáticas altas de esta lipoproteína. (88) Cabe destacar que si bien el 90% de los valores plasmáticos están modulados genéticamente, algunos trastornos metabólicos (trastornos endocrinológicos, diabetes, insuficiencia hepática y renal) pueden influir en la síntesis y el catabolismo de la Lp(a). En un estudio prospectivo en el que se evaluaron 18.569 pacientes se evidenció una asociación independiente y continua entre niveles de Lp(a) y riesgo de futuros eventos coronarios con un OR 1,60 (IC 95%, 1,38-1,85). (89) El estudio epidemiológico más grande hasta el presente evaluó 126.634 participantes registrados en 36 estudios prospectivos y mostró que la asociación de Lp(a) con el riesgo de enfermedad coronaria fue continua, sin evidencia de un umbral y esta asociación está sólo mínimamente confundida por factores de riesgo convencionales. (90)

Evidencias actuales sugieren que niveles plasmáticos de Lp(a) ≥ 30 mg/dl se asocian con una tasa mayor de eventos (muerte, IAM, ACV y revascularización coronaria) (41,8% vs. 35,8%; $p = 0,005$). También se observó que la relación entre los niveles de Lp(a) y los eventos era significativa en los pacientes con un C-LDL ≥ 70 a 100 mg/dl ($p = 0,049$) y en aquellos con un C-LDL > 100 mg/dl ($p = 0,02$). Sin embargo, esta relación no fue significativa con un C-LDL < 70 mg/dl ($p = 0,77$). Este hallazgo tiene implicación práctica porque avala la importancia de lograr niveles de C-LDL muy bajos en pacientes con Lp(a) elevada. (91)

Por otro lado, la asociación entre los niveles de Lp(a) y el riesgo de ACV fue mucho menos pronunciada que para la enfermedad coronaria; sin embargo, esta débil asociación puede estar dada por las diferentes etiologías del ACV. (92) En la Tabla 4 se detallan las recomendaciones para su determinación.

En cuanto al tratamiento, es conocido que la Lp(a) es relativamente resistente a los cambios en el estilo de vida y a la intervención farmacológica. La droga más eficaz para su reducción es el AN. El efecto de este fármaco es dependiente de la dosis: 2 gramos/día

reducen los niveles plasmáticos de Lp(a) en un 25% y con la administración de 4 gramos/día, la reducción es del 38%. (93)

Los datos sobre los efectos de las estatinas y los fibratos son limitados y muy variables; en general, las estatinas han demostrado que disminuyen de manera consistente y modesta los valores de Lp(a), sobre todo en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota. (94) Otros agentes que pueden reducir la Lp(a) son la aspirina, que reduce los valores de Lp(a) en un grado inferior al 20%, la l-carnitina, el ácido ascórbico, los antagonistas del calcio, los andrógenos, los estrógenos, en particular los administrados por vía transnasal (95) y sus reemplazos (p. ej., la tibolona), los antiestrógenos (tamoxifeno) y el reemplazo con tiroxina en los pacientes con hipotiroidismo. En pacientes jóvenes o de mediana edad con evidencia de enfermedad coronaria progresiva y valores plasmáticos de Lp(a) significativamente elevados debe considerarse seriamente la propuesta de instituir aféresis de LDL que elimina Lp(a) eficazmente (reducción del 55-75%); sin embargo, esta forma de tratamiento tiene un costo altísimo y no se encuentra disponible con facilidad. (96)

Aunque no hay estudios clínicos publicados que avalen el beneficio de reducir sistemáticamente los valores de Lp(a), existe consenso en recomendar tratamiento farmacológico con AN 1-3 gramos/día para lograr niveles de Lp(a) < 50 mg/dl (97) para los pacientes incluidos en la Tabla 6.

Se recomienda el tratamiento con ácido nicotínico 1-3 g/día en poblaciones seleccionadas (Tabla 6) con Lp(a) elevada, para lograr niveles menores de 50 mg/dl (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Enfermedad renal

La hiperlipidemia está presente en el 60% de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en cualquiera de sus estadios y una proporción aún mayor en pacientes con síndrome nefrótico.

El hallazgo más común en pacientes en diálisis es la hipertrigliceridemia; el 40% al 50% de los pacientes con ERC tienen niveles de TG en ayunas mayores de

1. ECV prematura (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).
2. Hipercolesterolemia familiar (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).
3. Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y/o de Lp(a) elevada (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).
4. ECV recurrente a pesar del tratamiento con estatinas (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C**).

Tabla 6. Recomendaciones para la determinación en plasma de Lp(a)

200 mg/dl, mientras que el colesterol total puede estar normal o bajo, quizá debido a la desnutrición. Los valores de C-HDL se encuentran disminuidos y existen algunas evidencias de que el filtrado glomerular bajo es un factor independiente asociado con la caída del C-HDL. Los pacientes en diálisis peritoneal pueden tener el C-LDL normal y presentar cambios en el tamaño de las lipoproteínas, principalmente a expensas de las C-LDL pequeñas y densas.

Los ensayos clínicos iniciales AURORA (Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis) (98) y 4D (Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis), (99) que evaluaron el efecto de las estatinas en sujetos en diálisis con enfermedad renal terminal no demostraron beneficios en la reducción de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. Datos similares surgieron del metaanálisis de 14 estudios clínicos aleatorizados realizado por Navaneethan y colaboradores, que incluyó 2.086 pacientes en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal). En este estudio se observó que las estatinas comparadas con placebo no reducen la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular ni los eventos cardiovasculares ateroscleróticos no mortales a pesar de disminuir los valores de colesterol total y C-LDL en forma significativa. (100)

El estudio SHARP (**Study of Heart and Renal Protection**), (101) **que incluyó 9.270 pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, demostró que la combinación simvastatina/ezetimibe reduce en forma significativa (17%) los eventos ateroscleróticos combinados** (muerte coronaria, IAM, ACV no hemorrágico y revascularización coronaria). **A diferencia de las experiencias previas, se incluyeron** hombres con creatinina $\geq 1,7$ mg/dl y/o mujeres con creatinina $\geq 1,5$ mg/dl. Dos tercios de la población incluida no tenían ERC; igualmente no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los resultados cuando se analizaron los diferentes grados de insuficiencia renal. Este estudio también demostró que el ezetimibe no aumenta la posibilidad de cáncer con respecto al placebo.

En el análisis del Pravastatin Pooling Project (PPP), (102) la pravastatina en dosis de 40 mg diarios redujo un 23% ([RR] 0,77; IC 95% 0,68-0,86) el riesgo de evento cardiovascular mayor en pacientes con un FG > 30 y < 60 ml/min/1,73 m².

Recomendaciones para el control del perfil lipídico en pacientes con ERC

Los cambios en la proteinuria, la tasa de filtrado glomerular y el tratamiento de la ERC pueden alterar los niveles de las lipoproteínas; los valores también pueden cambiar durante los primeros meses de comenzada la hemodiálisis o diálisis peritoneal y por ello es razonable solicitar el perfil de lípidos luego de 3 meses del inicio del tratamiento de sustitución renal. Los pacientes en hemodiálisis se deben extraer sangre antes de la diálisis o en los días que no la realizan.

El tratamiento con estatinas está recomendado en todos los sujetos con ERC. Los pacientes con ERC moderada a grave deben considerarse de riesgo cardiovascular alto (véase Tabla 3).

Para los pacientes con **TG elevados**, las modificaciones de la dieta son una recomendación clave. El empleo de fibratos debe adecuarse al grado de insuficiencia renal y no existe consenso acerca de si estos fármacos deben ser utilizados en pacientes con ERC, debido a que se incrementa el riesgo de rabdomiólisis, especialmente si están combinados con estatinas.

Hiperlipidemias en niños y adolescentes

El objetivo principal del tratamiento de la hiperlipidemia en niños es la prevención del desarrollo de placas de aterosclerosis; no existe aún evidencia disponible en cuanto a si el tratamiento hipolipemiante en este grupo etario reduce los eventos cardiovasculares en la edad adulta. (103)

Investigación de hiperlipidemias en la población pediátrica

La pesquisa de hiperlipidemia en los niños debe ser selectiva. (104) Debe efectuarse en niños y adolescentes cuyos padres o abuelos tengan documentado un ECA antes de los 55 años o cuyos padres tengan un colesterol total ≥ 240 mg/dl. También debe investigarse en niños y adolescentes cuya historia familiar es imposible de obtener o en jóvenes con dos o más de otros factores de riesgo, como hipertensión, obesidad, tabaquismo, inactividad física y diabetes mellitus.

Actualmente también se recomienda el control del perfil lipídico en niños y adolescentes con sobrepeso (IMC = percentil 85-94) u obesidad (IMC $>$ percentil 95) más allá de si poseen o no otros factores de riesgo. (105)

Los dosajes de lípidos en sangre deben realizarse entre los 2 años y los 10 años. Si los valores están dentro del rango de referencia, no es necesario realizar un nuevo control por 3 a 5 años; si los valores están alterados, se debe realizar nuevamente el análisis a las 3 semanas para confirmar los datos. En la Tabla 7 se indican los valores de corte para lipoproteínas y apolipoproteínas en niños y adolescentes; los mismos valores se utilizan para todos los niños de 2 a 18 años de edad. Es importante destacar que las concentraciones de colesterol pueden variar ampliamente según la edad y la maduración sexual; de hecho, entre los 14 y los 16 años, los valores de C-LDL caen entre un 10% y un 20%, dado el rápido crecimiento y desarrollo que ocurre en esta etapa.

Tratamiento no farmacológico de las hiperlipidemias en niños y adolescentes

Los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio) son una parte fundamental del tratamiento de las hiperlipidemias en niños y adolescentes.

Es importante destacar que la dieta no estaba recomendada para niños menores de 2 años dado que

necesitan un consumo mayor de grasas totales para apoyar el rápido crecimiento que se produce en esa etapa de la vida; sin embargo, existen estudios como el Special Turku Risk Intervention Program (STRIP), (106) el cual aleatorizó a niños mayores de 7 meses, que demostró que las recomendaciones dietéticas son seguras y no interfieren en el crecimiento normal y el desarrollo sexual y madurativo.

También podemos incluir dentro de las recomendaciones dietéticas a las *fibras solubles*, que pueden ser útiles para reducir la concentración plasmática de LDL; una dosis adecuada de fibras se calcula como la edad del niño más 5 g/día. Los *fitoestanoles* y los *fitoesteroles* constituyen otro suplemento útil; 2 g/día de estos esteroides vegetales reducen la concentración de LDL en un 8-10%; el problema con estos productos es que también pueden disminuir la absorción de vitaminas liposolubles.

En cuanto a la actividad física, existen pocos ensayos clínicos aleatorios que documentan los efectos del ejercicio en niños; aun así, la actividad física está fuertemente recomendada en la población pediátrica.

Tratamiento farmacológico de las hiperlipidemias en niños y adolescentes

Las recomendaciones actuales del tratamiento farmacológico se especifican en las Tablas 8 y 9. Los fármacos a considerar son las resinas de intercambio iónico y las estatinas.

Resinas de intercambio iónico

Reducen el colesterol en un 10-20%; la dosis comienza con 4-5 g/día hasta 20 g/día. Lamentablemente, los ensayos con estos fármacos han mostrado escaso cumplimiento, con un porcentaje elevado de abandono generado por los efectos secundarios, fundamentalmente digestivos: estreñimiento, meteorismo y dolor de tipo cólico; también pueden elevar las concentraciones de TG e interferir en la absorción de vitaminas liposolubles. (107)

Categoría	Aceptable	Límitrofe	Alto	Bajo
Colesterol total	< 170	170-199	≥ 200	
C-LDL	< 110	110-129	≥ 130	
C-noHDL	< 123	123-143	≥ 144	
Apo B	< 90	90-109	≥ 110	
Triglicéridos				
0-9 años	< 75	75-99	≥ 100	
10-18 años	< 90	90-129	≥ 130	
C-HDL	> 45	35-45		< 35
Apo A-I	> 120	110-120		< 110

Tabla 7. Puntos de corte para valores de lipoproteínas y apolipoproteínas en niños y adolescentes

- Considerar tratamiento farmacológico en niños ≥ 10 años (se sugiere esperar hasta la menarca en niñas) tras haber cumplido al menos 6-12 meses de dieta baja en grasa y colesterol y:
 - El C-LDL permanece ≥ 190 mg /dl y existe antecedentes heredofamiliares negativos.
 - El C-LDL permanece ≥ 160 mg / dl y hay historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular prematura, o existen dos o más factores de riesgo para ECV o se constata la presencia de síndrome metabólico u obesidad.
 - El C-LDL es ≥ 130 mg/dl en presencia de la diabetes.

- En niños que cumplen criterios para iniciar tratamiento farmacológico, se recomienda una estatina como tratamiento de primera línea.

- Metas terapéuticas:
 - Mínima, LDL < 130 mg/dl
 - Ideal, LDL < 110 mg/dl

La intervención farmacológica en los niños < 10 años sólo se aplicará si tienen niveles muy altos de LDL (500 mg/dl), como se ve en la forma homocigota de hipercolesterolemias familiares y en los niños y adolescentes con diabetes, enfermedad renal, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad del colágeno, receptores de trasplantes de órganos sólidos, fuerte historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana, etc.

Tabla 8. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia de riesgo alto en niños y adolescentes

- Comenzar con la dosis más baja una vez al día, generalmente al acostarse.
- Instruir al paciente para que comunique cualquier efecto adverso, sobre todo las molestias musculares.
- Advertir de interacciones con otros fármacos, sobre todo eritromicina, ciclosporina, medicación frente a HIV, algunos antifúngicos, etc.
- Tras 4 semanas de tratamiento, determinar: perfil de lipoproteínas en ayunas, CPK, ALT, AST:
 - Si se consigue llegar a la meta de C-LDL y no hay anomalías de laboratorio, continuar el tratamiento y repetir control a las 8 semanas y a los 3 meses.
 - Si no se alcanzan las metas, duplicar la dosis y repetir el control de laboratorio a las 4 semanas.
 - Si la CPK está 10 veces por encima del límite superior de la normalidad y/o los valores de ALT o AST están tres veces por encima de la normalidad se debe suspender temporalmente el fármaco y repetir el análisis en 2 semanas. Cuando los valores retornen a la normalidad, se puede reiniciar el fármaco con monitorización estrecha.
- Asegurarse de que no existen contraindicaciones para el tratamiento con estatinas (enfermedad hepática importante, paciente con HIV en tratamiento con inhibidores de proteasas, adolescentes embarazadas, etc.

Tabla 9. Recomendaciones para el uso de estatinas en niños y adolescentes

Estatinas

En niños, la reducción del C-LDL oscila entre el 17% y el 45%, con dependencia de la estatina y la dosis utilizada; también son efectivas en la reducción del colesterol total (13-37%) y de la apo-B100 (18-34%). Tienen un efecto modesto sobre el C-HDL (elevaciones discretas del 1-11%); asimismo, son eficaces en la reducción de los TG (hasta el 17%), efecto que también depende de las dosis. (108)

La seguridad de las estatinas en niños y adolescentes se basa en ensayos con una duración máxima de 2 años. En un metaanálisis publicado en 2007 (109) se observó que las transaminasas hepáticas aumentaron tres veces el valor normal en el 0,66% de los casos tratados y no se comunicaron casos de rhabdomiólisis; estos efectos adversos son reversibles con la interrupción de la droga. (110, 111) El ezetimibe o los fibratos no se han probado en niños y no puede recomendarse su utilización. Con respecto a la niacina, la experiencia es muy limitada. Independientemente del tratamiento farmacológico, el tratamiento de la dislipidemia en los niños debe realizarse bajo la supervisión absoluta de un especialista.

Bibliografía

1. Consenso de Prevención Primaria y Secundaria de la Enfermedad Coronaria. Comisión de Normatizaciones y Consensos. Rev Argent Cardiol 2001;69(Supl 1):1-108.
2. Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F, et al. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: new players, new insight. Atherosclerosis 2010;211:1-8.
3. Ginsberg HN, Fisher EA. The ever-expanding role of degradation in the regulation of apolipoprotein B metabolism. J Lipid Res 2009;50:S162-6.
4. Vergès B. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. Fundam Clin Pharmacol 2009;23:681-5.
5. Miller YI, Choi SH, Fang L, Tsimikas S. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis. Subcell Biochem 2010;51:229-51.
6. Borggreve SE, De Vries R, Dullaart RP. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. Eur J Clin Invest 2003;33:1051-69.
7. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. Nat Rev Cardiol 2011;222-32.
8. Asztalos BF, Tani M, Schaefer EJ. Metabolic and functional relevance of HDL subspecies. Curr Opin Lipidol 2011;22:176-85.
9. Kwiterovich PO. Lipoprotein heterogeneity: diagnostic and therapeutic implications. Am J Cardiol 2002;90:1i-10i.
10. Schreier L, Berg G, Brites F, López G, Sanguineti S, Aisember L y col. Diagnóstico bioquímico de las dislipemias en el adulto. Acta Bioq Clin Latinoam 2001;35:225-36.
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
12. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, Sakata K, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. Clin Chim Acta 2010;41:1774-80.
13. Brunzell JD. Genetic Dyslipidemia. Clinical Lipidology. Ballantyne (ed) Saunders/Elsevier; 2009. p. 71-84.
14. Stone NJ, Kushner R. Effects of dietary modification and treatment of obesity. Emphasis on improving vascular outcomes. Medical Clinics of North America 2000;84:95-122.
15. Brown L, Rosner B, Willett W, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1999;69:30-42.
16. Micallef MA, Garg ML. Beyond blood lipids: phytosterols, statins and omega-3 polyunsaturated fatty acid therapy for hyperlipidemia. J Nutr Biochem 2009;20:927-39.
17. Ortega RM, Palencia A, López-Sobaler AM. Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovascular risk via the consumption of phytosterols. Br J Nutr 2006;96(Suppl 1):S89-93.
18. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601-10.
19. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113:2363-72.
20. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
21. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2998-3007.
23. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
24. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1155-63.
25. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
26. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011 Jan 19;(1):CD004816.
27. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
29. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.
30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.

31. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
32. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
33. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
34. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
35. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
36. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;82:438-45.
37. Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug class review: HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and fixed-dose combination products containing a statin: Final report update 5. Oregon Health & Science University, 2009 Nov. Drug Class Reviews.
38. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am J Cardiol* 2006;97:6C-26C.
39. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
40. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
41. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365-74.
42. Huff MW, Pollex RL, Hegele RA. NPC1L1: evolution from pharmacological target to physiological sterol transporter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2433-8.
43. Guthrie R. Niacin or ezetimibe for patients with, or at risk of coronary heart disease. *Clin Med Insights Cardiol* 2010;4:99-110.
44. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. *Am J Cardiol* 2004;94:935-8.
45. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462-8.
46. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, Lee JK, Grace KA. Arterial Biology for Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512-7.
47. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;45:1583-92.
48. Bays HE, Dujovne CA, McGovern ME, White TE, Kashyap ML, Hutcheson AG, et al; ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003;91:667-72.
49. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, Guyton JR, Kwiterovich PO, Harper WL, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672-8.
50. Hunninghake DB, McGovern ME, Koren M, Brazg R, Murdock D, Weiss S, et al. A dose-ranging study of a new, once-daily, dual-component drug product containing niacin extended-release and lovastatin. *Clin Cardiol* 2003;26:112-8.
51. Yim BT, Chong PH. Niacin-ER and lovastatin treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Ann Pharmacother* 2003;37:106-15.
52. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
53. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55.
54. Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1755-62.
55. Nordoy A, Bonna KH, Niilsen H, Berge RK, Hansen JG. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998;243:163-70.
56. Nordoy A, Hansen JB, Brox J, Svensson B. Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:7-16.
57. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. The lipid and lipoprotein effects of adding prescription omega-3 fatty acids to a statin in hypertriglyceridemic subjects. *Clin Ther* 2007;29:1354-67.
58. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
59. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-500.
60. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992;2:161-76.
61. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
62. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2011;161:145-51.
63. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328:1519.
64. Noakes M, Clifton PM. Weight loss and plasma lipids. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:65-70.
65. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorf PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:514-22.
66. Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;342:d636.
67. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
68. LIPID study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.

69. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
70. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
71. Ridker P, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010;376:333-9.
72. Goldberg A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, et al. Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2000;85:1100-5.
73. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 1975;231:360-81.
74. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245-55.
75. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
76. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
77. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
78. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
79. Sprecher DL, Pearce GL, Cosgrove DM, Lytle BW, Loop FD, Pashkow FJ. Relation of serum triglyceride levels to survival after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000;86:285-8.
80. Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, Connor S, Wong S, Boston R. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984;74:82.
81. Harris WS, Connor WE, Illingworth DR, Rothrock DW, Foster DM. Effects of fish oil on VLDL triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1990;31:1549.
82. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manttari M, Heinonen OP, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45.
83. Garg A, Grundy SM. Nicotinic acid as therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1990;264:723-6.
84. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial*. *JAMA* 2000;284:1263-70.
85. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2089-112.
86. Stein JH, Rosenson RS. Treatment of severe hypertriglyceridemia lowers plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1998;137:401-5.
87. Kiechl S, Willeit J. The mysteries of lipoprotein(a) and cardiovascular disease revisited. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2168-70.
88. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction- genetic epidemiologic evidence of causality. *Scand J Clin Lab Invest* 2011;71:87-93.
89. Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Woodward M, et al. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. *Arch Intern Med* 2008;168:598-6.
90. The Emerging Risk Factors Collaboration. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
91. Nicholls SJ, Tang WH, Scoffone H, Brennan DM, Hartiala J, Allayee H, et al. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J Lipid Res* 2010;51:3055-61.
92. Kim BS, Jung HS, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Kim GM. Elevated serum lipoprotein(a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2010;212:682-8.
93. Ginter E, Simko V. Enigmatic lipoprotein (a) and cardiovascular disease. *Bratisl Lek Listy* 2010;111:570-3.
94. Hernández C, Francisco G, Ciudin A, Chacón P, Montoro B, Llaverrías G, et al. Effect of atorvastatin on lipoprotein (a) and interleukin-10: A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2011;37:124-30.
95. Parhofer KG. Lipoprotein(a): medical treatment options for an elusive molecule. *Curr Pharm Des* 2011;17:871-6.
96. Thompson GR. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008;198:247-55.
97. Lippi G, Franchini M, Targher G. Screening and therapeutic management of lipoprotein(a) excess: Review of the epidemiological evidence, guidelines and recommendations. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:797-801.
98. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-407.
99. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
100. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD004289.
101. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
102. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3748-54.
103. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD. Screening and Treatment for Lipid Disorders in Children and Adolescents: Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120:e189-214.
104. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998;101:141-7.
105. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:98-208.
106. Salo P, Viikari J, Hämäläinen M, Lapinleimu H, Routi T, Rönnemaa T, et al. Serum cholesterol ester fatty acids in 7- and 13-month-old children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet: the STRIP baby project. Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project for Children. *Acta Paediatr* 1999;88:505-12.
107. Steinberger AP, Rocchini LL, McCrindle DB, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, et al. Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-67.
108. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD006401.
109. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in

children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1803-10.

110. Hedman M, Matikainen T, Föhr A, Lappi M, Piippo S, Nuutinen M, et al. Efficacy and safety of pravastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective clinical follow up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1942-52.

111. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;142:74-80.

6. TABAQUISMO

Coordinador: Dr. Juan Krauss^{MTSAC}

Miembros: Dres. Marta Angueira, Marcelo Casas, Silvia Cortese, Diana Millan, Gustavo Zabert

Epidemiología

El consumo de tabaco es la principal causa de enfermedad y mortalidad evitable y prematura en el mundo. Es responsable de 5 millones de defunciones anuales (alrededor de 13.500 muertes por día) y, de no implementarse acciones energéticas que contrarresten esta tendencia, la cifra será de 10 millones en el año 2030. Por sus características y dimensiones actuales, el tabaquismo es la enfermedad adquirida que mayor mortalidad y morbilidad produce.

El tabaquismo es una causa conocida de cáncer, enfermedad cardiovascular, complicaciones del embarazo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre más de 25 problemas de salud. No hay un umbral de consumo por debajo del cual los riesgos para la salud desaparecen: fumar cualquier número de cigarrillos genera riesgo para la salud. (1)

En la Argentina las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la población mayor de 25 años.

En nuestro país se producen más de 40.000 muertes al año por enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, de las cuales 6.000 ocurren en fumadores pasivos. (2)

Desde otro aspecto, el 15,5% del presupuesto total de salud se ocupa en los gastos directos ocasionados por las cuatro principales enfermedades relacionadas con el tabaco. (3)

Según la Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del Ministerio de Salud de la Nación de 2009, la prevalencia en el país es del 27,1% en adultos de 18 años y más.

Las consecuencias de la suspensión de la exposición al humo de tabaco activo o pasivo se perciben inmediatamente (4, 5) y muestra una reducción del riesgo cardiovascular del 30% a los 3 meses después de dejar de fumar, mientras que a largo plazo la reducción es de casi el 40%.

Sandoya y colaboradores han estudiado en el Uruguay, país que actualmente es 100% libre de humo de tabaco, la variación en la prevalencia de infarto de miocardio a partir de la aplicación de la ley antitabaco con respecto a los dos años previos a su aplicación. (6)

Los resultados mostraron una reducción global del 17,1%, estadísticamente significativa.

En las poblaciones de menos de 45 años, la reducción fue del 38,5% y en la de mayores de 65, del 16,9%. Llamativamente, en el grupo etario intermedio de 46-64 años, la reducción fue del 14,8%.

Al tabular los 7 días de la semana, la mayor disminución se registró los viernes y los sábados. Se infiere que son los días de mayor concurrencia a lugares de esparcimiento, y en especial la población más joven.

Todo esto induce a pensar que el tabaquismo tiene un papel en el evento agudo, si bien no podemos afirmar que el mecanismo sea por activación de los componentes trombóticos o por inestabilización de placa.

Claramente, la cesación del tabaquismo y de la exposición al humo de tabaco es la medida más efectiva para reducir la muerte por enfermedad coronaria.

Neurobiología de la dependencia del tabaco

La adicción al tabaco es una enfermedad crónica que presenta vulnerabilidad a la recaída de por vida. La sustancia más importante involucrada en la dependencia es la nicotina; por lo tanto, la nicotina se considera como una sustancia psicoactiva, como una droga de abuso.

La adicción está caracterizada por:

- La compulsión a la búsqueda y al consumo.
- La pérdida de control en el consumo.
- La emergencia en el consumo, *craving*, por la aparición de síntomas displacenteros (síndrome de retiro o de abstinencia).

La propiedad de refuerzo de la nicotina es la capacidad de producir efectos en el consumidor que le crean la necesidad imperiosa de volver a sentir ese efecto. El cigarrillo es el vehículo de suministro de la nicotina. Por lo tanto, el paciente la administra *vía puff* a demanda en forma precisa y con la frecuencia necesaria para mantener desensibilizado el receptor.

Cada aspiración del cigarrillo produce un refuerzo. Consumiendo 20 cigarrillos se refuerza 200 veces; ninguna otra droga de abuso produce un refuerzo cuantitativamente tan importante.

Las regiones del cerebro, los circuitos y las moléculas involucradas en la enfermedad adicción son múltiples. Dichas estructuras sufrirán alteraciones funcionales y neuroplásticas por la exposición crónica a la sustancia, como también por causas genéticas, de desarrollo y ambientales. (7)

Enfermedades cardiovasculares relacionadas con el tabaco

Enfermedad cardíaca isquémica

Globalmente, la enfermedad isquémica contribuye en un 54% a todas las muertes de causa cardiovascular.

La cardiopatía isquémica (CI) es la mayor causa de muerte por el cigarrillo. En el estudio de Ezzati y colaboradores se estimó que la proporción de muertes cardiovasculares atribuibles al cigarrillo es del 17%

para los hombres y del 5% para las mujeres en países en vías de desarrollo. (8) En la Argentina, el porcentaje estaría cercano al 15% y 7%, respectivamente.

La mayoría de los infartos de miocardio asociados con enfermedad cardiovascular pueden ser explicados por nueve factores de riesgo (estudio INTERHEART), de los cuales seis incrementan el *odds ratio* (OR) para infarto y tres lo disminuyen (Tabla 1). (9)

Así, el tabaco es el factor de riesgo con mayor OR, sólo superado por el riesgo de tener cifras de colesterol muy elevadas (quintil 5). Como conclusión del INTERHEART, hay un aumento de tres veces de las probabilidades de sufrir un IAM no mortal en los fumadores actuales en comparación con los no fumadores y un riesgo mayor de muerte súbita.

Además, según el proyecto SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), el riesgo cardiovascular a los 10 años es de aproximadamente el doble para fumadores vs. no fumadores en forma independiente de la edad, la presión arterial o el nivel de colesterol. (10)

También existe una relación entre el grado de exposición al tabaco y el riesgo. En un metaanálisis se encontró que el riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria isquémica para tabaquistas que fumaban tan solo un cigarrillo por día era de 1,39 (IC 95% 1,18-1,64; $p < 0,001$), y de 1,78 en sujetos que fumaban 20 cigarrillos por día. (11)

El tabaquismo incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares en cirugía general y el riesgo de isquemia luego de una cirugía de revascularización miocárdica. (12, 13)

Factores de riesgo	OR (IC 99%) ajustado
Incremento del riesgo	
Razón ApoB/ApoA1 (quintil 2 vs. 1)	1,42 (1,22-1,65)
Razón ApoB/ApoA1 (quintil 3 vs. 1)	1,84 (1,58-2,13)
Razón ApoB/ApoA1 (quintil 4 vs. 1)	2,41 (2,09-2,79)
Razón ApoB/ApoA1 (quintil 5 vs. 1)	3,25 (2,81-3,76)
Tabaquismo (vigente vs. nunca)	2,87 (2,58-3,19)
Diabetes	2,37 (2,07-2,71)
Hipertensión arterial	1,91 (1,74-2,10)
Obesidad abdominal (quintil 3 vs. 1)	1,62 (1,45-1,80)
Obesidad abdominal (quintil 2 vs. 1)	1,12 (1,01-1,25)
Factores psicosociales	2,67 (2,21-3,22)
Factores protectores	
Consumo de alcohol ≥ 3 veces por semana	0,91 (0,82-1,02)
Ejercicio físico regular	0,86 (0,76-0,97)
Consumo diario de frutas y verduras	0,70 (0,62-0,79)

Tabla 1. Factores que influyen en el riesgo de infarto de miocardio (adaptada de cita 9)

Además, aumenta el riesgo de reoclusión coronaria luego de un infarto de miocardio. (14, 15)

Hasdai y colaboradores, en un seguimiento de 6.600 pacientes intervenidos con revascularización coronaria percutánea entre 1979 y 1995, encontraron que los fumadores tenían el doble de riesgo de infarto con onda Q vs. los no fumadores (RR 2,08, IC 95% 1,16-3,72). (16)

El impacto del cese del consumo de tabaco en la sobrevida luego de un infarto está bien documentado. (17) Incluso existe evidencia del beneficio del cese luego de una angioplastia coronaria. Lamentablemente, según estadísticas del mundo real, el 50% a 60% de los fumadores siguen fumando luego de una revascularización miocárdica. (18)

Muerte súbita

Todas las enfermedades del corazón conocidas pueden conducir a un paro cardíaco y muerte súbita cardíaca. En el 90% de las víctimas adultas de la muerte súbita cardíaca, dos o más arterias coronarias principales están estenosadas por una placa de aterosclerosis. (19)

El tabaquismo puede incrementar el riesgo de muerte súbita cardíaca mediante el aumento de la adhesividad plaquetaria y la liberación de catecolaminas, causando trombosis aguda y la promoción de la ectopia ventricular (arritmias). (17)

La morfología de las coronarias es diferente en los fumadores que en no fumadores que mueren súbitamente. Los fumadores tienen más probabilidades de sufrir trombosis aguda de las placas estables en el momento de la muerte. Sin embargo, la frecuencia de rotura de las placas erosionadas previamente es la misma en los fumadores y los no fumadores. (20)

Arritmias cardíacas

Numerosos estudios han relacionado el tabaquismo con diferentes tipos de arritmias cardíacas.

La nicotina está asociada con una serie de trastornos del ritmo, como fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia, fibrilación ventricular y arritmias supraventriculares. La nicotina también aumenta la automaticidad del nodo sinusal y acelera la conducción a través del nodo AV, posibilitando la inducción de arritmias. (21)

Otro punto interesante es que el mecanismo subyacente a la arritmia inducida por la nicotina es producida por la liberación de catecolaminas y la depresión directa de la función de los canales del K^+ . Otro factor interviniente es el aumento de la frecuencia cardíaca por la reducción del tono vagal. (21)

El abandono del hábito de fumar disminuye la muerte arrítmica en pacientes pos-IAM con disfunción ventricular izquierda. (22)

Insuficiencia cardíaca

Dado que el consumo de tabaco es un factor de riesgo para el infarto de miocardio y la enfermedad coronaria, es razonable considerar la extensión de que fumar podría contribuir a causar insuficiencia cardíaca. En el

primer estudio de seguimiento epidemiológico NHANES, el tabaquismo fue un factor de riesgo independiente (RR = 1,59 [IC 95% 1,39-1,83]) para el desarrollo de insuficiencia cardíaca durante los 19 años de seguimiento. (23)

El mecanismo fisiopatológico probable sería el aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial y el desarrollo precoz de coronariopatía.

Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda causa de muerte en todo el mundo y la principal causa de discapacidad adquirida en adultos en la mayoría de las regiones. (24)

Globalmente, el 25% de las muertes debidas a un ACV son atribuibles al tabaquismo. (1)

En el Nurses' Health Study, Colditz y colaboradores evaluaron 118.539 mujeres de los Estados Unidos de entre 30 y 55 años durante 8 años (1976-1984) y encontraron que las fumadoras tenían una tasa significativamente mayor de ACV, tanto mortales como no mortales, y el riesgo estuvo relacionado con el número de cigarrillos por día. (25)

El INTERSTROKE es un estudio multicéntrico internacional, caso-control, diseñado para establecer la asociación de factores de riesgo tradicionales y emergentes con un ACV. (26)

Los resultados mostraron que cinco factores de riesgo representan más del 80% del riesgo global de todos los ACV: hipertensión, tabaquismo, obesidad abdominal, dieta y actividad física (Tabla 2). (26)

Aneurisma de la aorta abdominal

La mayoría de los aneurismas de la aorta abdominal (AAA) son el resultado de la aterosclerosis, aunque otras condiciones pueden causarlos. (17)

La evidencia epidemiológica, procedente de múltiples estudios de diferentes diseños, muestra una fuerte asociación del tabaquismo con el riesgo de AAA. Se ha informado la existencia de relaciones dosis-respuesta con la cantidad y la duración del hábito de fumar y una fuerte asociación entre el tabaco y la velocidad de expansión del aneurisma. (27) Una revisión de la bibliografía reveló una asociación positiva, fuerte e independiente entre tabaquismo y AAA en 10 estudios de cohortes, casos-controles, y en los diseños de corte transversal. (28) Se ha evidenciado que la asociación entre tabaquismo y AAA es más fuerte que la de tabaquismo con enfermedad coronaria o cerebrovascular. (29)

En conclusión, el tabaquismo es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de AAA y no sólo conduce a la progresión de la aterosclerosis aórtica, sino que también aumenta el riesgo de formación de un AAA (30) y de su expansión. (27)

Factores de riesgo	OR (IC 99%) ajustado ACV total	Riesgo atribuible poblacional (IC 99%) ajustado ACV total	OR (IC 99%) ajustado ACV isquémico	Riesgo atribuible poblacional (IC 99%) ajustado ACV isquémico
Hipertensión arterial	2,64 (2,26-3,08)	34,6% (30,4-39,1)	2,37 (2,00-2,79)	31,5% (26,7-36,7)
Tabaquismo actual	2,09 (1,75-2,51)	18,9% (15,3-23,1)	2,32 (1,91-2,81)	21,4% (17,5-25,8)
Relación cintura-cadera				
T2 vs. T1	1,42 (1,18-1,71)	26,5% (18,8-36,0)	1,34 (1,10-1,64)	26,0% (17,7-36,5)
T3 vs. T1	1,65 (1,36-1,99)		1,69 (1,38-2,07)	
Puntaje de riesgo dieta				
T2 vs. T1	1,35 (1,12-1,61)	18,8% (11,2-29,7)	1,29 (1,06-1,57)	17,3% (9,4-29,6)
T3 vs. T1	1,35 (1,11-1,64)		1,34 (1,09-1,65)	
Actividad física regular	0,69 (0,53-0,90)	28,5% (14,5-48,5)	0,68 (0,51-0,91)	29,4% (14,5-50,5)
Diabetes mellitus	1,36 (1,10-1,68)	5,0% (2,6-9,5)	1,60 (1,29-1,99)	7,9% (5,1-12,3)
Consumo de alcohol				
1-30 bebidas por mes	0,90 (0,72-1,11)	3,8% (0,9-14,4)	0,79 (0,63-1,00)	1,0% (0,0-83,8)
Estrés psicosocial	1,30 (1,06-1,60)	4,6% (2,1-9,6)	1,30 (1,04-1,62)	4,7% (2,0-10,2)
Depresión	1,35 (1,10-1,66)	5,2% (2,7-9,8)	1,47 (1,19-1,83)	6,8% (3,9-11,4)
Causas cardíacas (FA, AA, IAM, enf. val. reum, válvula protésica)	2,38 (1,77-3,20)	6,7% (4,8-9,1)	2,74 (2,03-3,72)	8,5% (6,4-11,2)
Apo B/Apo A1				
T2 vs. T1	1,13 (0,90-1,42)	24,9% (15,7-37,1)	1,30 (1,01-1,67)	35,2% (25,5-46,3)
T3 vs. T1	1,89 (1,49-2,40)		2,40 (1,86-3,11)	

Tabla 2. Riesgo de accidente cerebrovascular asociado con factores de riesgo en la población general (análisis multivariado). Adaptada de cita 26

Enfermedad vascular periférica

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la progresión de la enfermedad vascular periférica (EVP). Los síntomas de EVP ocurren aproximadamente una década antes en tabaquistas en comparación con los no tabaquistas. (31) Además, en los fumadores con EVP la frecuencia de amputación de miembros inferiores es del doble en comparación con los no fumadores.

Fisiopatología del tabaco en la enfermedad cardiovascular

El cigarrillo inhalado (humo) está compuesto por dos fases: una fase de partículas y otra fase gaseosa. Ambas son responsables de los cambios fisiopatológicos en el endotelio. El pivote central de la fisiopatología es la generación de radicales libres por el cigarrillo inhalado. El humo inhalado contiene radicales libres y además libera radicales libres endógenos en los vasos sanguíneos por medio de la activación de neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas. (32)

Estos radicales libres generados e inducidos producen un aumento del estrés oxidativo, fundamental para la formación de la placa de aterosclerosis. Esta situación disminuye la disponibilidad del óxido nítrico (NO) fundamental para regular la vasodilatación mediada por el endotelio, la inflamación, la peroxidación lipídica, la activación plaquetaria y la regulación protrombótica. (32)

A todo esto se denomina disfunción endotelial, que es la base para la generación de todo el continuo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, aterosclerosis, enfermedad coronaria y cerebral.

La nicotina es uno de los principales componentes del tabaco. Sin embargo, la mayoría de los efectos del cigarrillo no se deben a la nicotina, sino a los otros compuestos del cigarrillo que actúan directamente con la síntesis del NO o en forma indirecta alterando las funciones vasculares. (33)

Tratamiento no farmacológico

Dejar de fumar es la acción de salud más efectiva para prevenir la enfermedad cardiovascular isquémica; (34) el riesgo de sufrir un evento que requiera internación se reduce un 50% luego de 1 año de abandonar el consumo, pero también es efectivo en prevención secundaria, ya que se reducen en la misma magnitud el riesgo de un nuevo evento, la muerte súbita y la mortalidad global. (35) Además, hay fuertes evidencias de que aun exposiciones bajas al humo de tabaco producen efectos significativos sobre el corazón y que aun evitar la exposición a humo de tabaco ambiental reduce el riesgo cardiovascular. (6, 9) Por otro lado, dejar de fumar es más efectivo que cualquier otra intervención para prevenir el primer evento coronario, (36) los eventos posteriores (37) y la muerte luego de la cirugía de revascularización u otro tratamiento invasivo. (38, 39) Pese a esto, los médicos en general y los cardiólogos en particular intervienen muy poco en el cese del hábito, (40, 41) en parte porque se sienten poco confiados en su efectividad, (41, 42) pero también se ha asociado con el consumo de tabaco por parte de

los médicos y con el escaso entrenamiento que reciben durante la educación de grado y de posgrado. (43-45)

La intervención breve puede ofrecerse en diferentes formatos; 5 A: *ask, advice, assess, assist, arrange* (46) (preguntar, aconsejar, evaluar, asistir, acordar) o su variante más corta, el modelo ABC que propone la guía de Nueva Zelanda: (47)

- a) Se inicia interrogando a los pacientes sobre el consumo de tabaco, (48) aun en pacientes hospitalizados por enfermedad coronaria (48) o por intervenciones quirúrgicas en pacientes no motivados. (49, 50) La identificación del paciente con la condición de fumador debe ser necesariamente registrada en su historia clínica de manera de reinterrogar en el siguiente contacto.
- b) El segundo paso es el consejo breve que se estima imprescindible y necesario para todo fumador, sin considerar la motivación que el paciente expresa sobre su decisión para dejar de fumar. (47, 48) Ambas acciones deben expresar un mensaje empático claro, personalizado, relevante, consistente, convincente, repetitivo en cada posible oportunidad y sin emitir juicios sobre la conducta de consumo. (48) Su duración se estima entre 30 segundos (51) y 3 minutos, (46) con una efectividad del 2,5% de abstinencia al año, lo que representa un número necesario a tratar (NNT) de 40. (47, 48) El consejo breve es efectivo en el inicio de un intento de abstinencia, principalmente en fumadores con un nivel de dependencia menor, (52) de allí que es muy importante dar continuidad al consejo breve con una recomendación de seguimiento y de asistir a los servicios de cesación disponibles. (47, 53)
- c) La C de la Guía de Nueva Zelanda propone iniciar una intervención intensiva o derivar al paciente a una clínica de tabaquismo.

Recomendaciones

- Preguntar a todos los pacientes el antecedente de tabaquista (años y número de cigarrillos) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).
- Todos los médicos deben practicar la intervención breve en los pacientes tabaquistas, independientemente de su grado de adicción (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).
- La misma recomendación es válida para los demás profesionales de la salud (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).
- Efectuar de rutina un registro del consejo breve en la historia clínica (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).
- Todos los médicos deben estar entrenados en la intervención breve para dejar de fumar (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Tratamiento farmacológico en el cese del tabaquismo

El 46% de los fumadores intenta dejar de fumar entre una y dos veces por año y la mitad de ellos recaen en

el transcurso de los 12 meses siguientes. (54) Es ante esta realidad que el tratamiento farmacológico cumple un papel fundamental.

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo aliviar los síntomas asociados con el síndrome de abstinencia a la nicotina, reduciendo el deseo de fumar y el riesgo de recaída, disminuyendo y retardando el aumento de peso, haciendo más fácil el abandono del consumo. A pesar de esto, el médico ofrece tratamiento farmacológico a menos del 2% de los pacientes. (55)

Se recomienda tratamiento farmacológico a todo paciente que desee dejar de fumar (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Evaluar en la consulta la cantidad de cigarrillos fumados y el grado de dependencia (que no sólo se relaciona con el número de cigarrillos consumidos) antes de adoptar una terapéutica determinada.

En la actualidad existen tres categorías farmacológicas de primera línea: terapia de reemplazo nicotínico, bupropión y vareniclina (56) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Estos tratamientos han demostrado que son altamente costo-efectivos. (57)

Terapia de reemplazo nicotínico (Recomendación de clase I, nivel de evidencia A)

Existen diferentes formas de presentación de la nicotina (oral, inhalatoria, spray nasal, comprimido, chicle, parche) (Tabla 3), que varían básicamente en su farmacocinética, las cuales duplican el porcentaje de éxito en comparación con placebo. (58)

Las formas nasales y orales presentan un patrón de absorción rápida. El parche, en cambio, necesita varias horas para llegar a la concentración pico en sangre, y su liberación es constante (hasta 24 horas). El tratamiento debe comenzar el día que el paciente abandona el consumo.

Se puede indicar terapia de reemplazo nicotínico en los pacientes que desean disminuir el número de cigarrillos/día, pero que aún no han decidido abandonar el consumo (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**). (59, 60)

	Presentación	Posología y duración	Eventos adversos	Tasa de abstinencia	OR (IC 95%)	Contraindicaciones	Interacciones
Chicle	2 y 4 mg máx. 24 por/día	Semana (S) S1 a S6: cada 1-2 h S7 a S9: cada 4 h S10 a S12: cada 6-8 h Total: 12 semanas	Dolor temporomandibular Dolor gastrointestinal Úlceras orales Hipo, vómitos, cefalea	26,1% (19,7-33,6) > 14 S de tratamiento 23,4% (21,3-25,8) 6 - 8 S de tratamiento	4 mg: 2,2 (1,5-3,2) 2 mg: 1,9 (1,7-2,2)	Trastornos masticatorios Embarazo Alteración de la mucosa oral	No
Comprimido	2 y 4 mg	Igual que el chicle	Palpitaciones Irritación de la mucosa oral Cefalea, náuseas	2 mg (46,0% vs. 29,7% placebo) a 6 S 4 mg (48,7% vs. 20,8% placebo) a 6 S	2 mg: 1,96 (1,39-2,78) 4 mg: 2,76 (1,89-4,02)	Hipersensibilidad Enfermedad de la mucosa oral Embarazo	No
Parches	7 - 14 - 21 mg	+ 20 cigarrillos: parches 30 cm ² una vez por día x 3 a 4 S, reducir gradualmente a 20 cm ² una vez por día x 3 a 4 semanas terminar con 10 cm ² x 3 a 4 S < 20 cigarrillos: 20 cm ² una vez por día x 3 a 4 S y luego 10 cm ² x día x 3 a 4 S Total: 8 a 12 semanas	Hipersensibilidad Trastornos del sueño	23,7% (21,0-26,6) > 14 S de tratamiento 23,4% (21,3-25,8) 6 a 14 S de tratamiento	1,9 (1,7-2,2)	Enfermedades de la piel Embarazo	No
Spray nasal	200 pulsaciones	1 dosis = 2 puffs = 1 mg nicotina 1 a 2 dosis por hora Máximo: 16 dosis/día Duración: 3 meses con descenso progresivo hasta los 6 meses	Irritación nasal Cefalea Palpitaciones	26,7% (21,5-32,7)	2,3 (1,7-3)	Hipersensibilidad Alergia nasal	No

Tabla 3. Formas de presentación de la nicotina para la terapia de reemplazo

La evidencia demuestra eficacia y seguridad similar en todas las formas de presentación y el grado de adherencia es mayor con los parches, seguido por el chicle. (61)

Chicles de nicotina

La nicotina es liberada a través de la masticación y absorbida en la mucosa oral. El pico de concentración en sangre se produce a los 20 minutos. Son muy útiles en la prevención del *craving* (ansiedad por fumar).

Es muy importante informarle al paciente sobre la técnica de masticación (masticar lentamente hasta que aparezca el sabor, a continuación dejar reposar el chicle en el carrillo por 30 segundos y repetir el proceso durante 30 minutos). Si se mastica rápidamente, la nicotina liberada no puede ser absorbida en la mucosa oral y se traga. La nicotina en la mucosa del estómago puede generar efectos gastrointestinales adversos, además de ser metabolizada por el hígado y volverse ineficaz.

No se deben consumir bebidas ácidas como café o gaseosas antes de su uso, ya que al disminuir el pH de la boca se reduce la absorción de nicotina.

Se recomienda indicar: chicle de 4 mg para fumadores de más de 25 cigarrillos/día y chicle de 2 mg para fumadores de menos de 25 cigarrillos/día. (62) La duración del tratamiento es de 12 semanas (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Comprimidos disolubles de nicotina

La farmacocinética del comprimido o caramelo es similar a la del chicle y está indicado en los pacientes con problemas masticatorios, dentarios, etc. Se debe disolver lentamente en la boca, en no menos de 30 minutos.

En un estudio aleatorizado de 1.818 pacientes, el comprimido comparado con placebo mostró niveles mayores de abstinencia a los 28 días y a los 6 meses con dosis de 2 mg (46% vs. 29,7%; $p = 0,001$) y de 4 mg (48,7% vs. 20,8%; $p = 0,001$), así como una eficacia similar a la del chicle. (63)

Se recomiendan comprimidos de 2 mg para pacientes que fuman después de 30 minutos de despertarse y de 4 mg para los que lo hacen con anterioridad (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Parche de nicotina

Esta forma de presentación libera nicotina en forma constante (alcanza su concentración máxima en 2 a 4 horas), pero no permite que el paciente aumente la dosis de nicotina en el caso de síntomas de abstinencia.

Se debe aplicar sobre piel sana, cambiando de lugar en cada aplicación y renovándolo cada 24 horas. Su forma de presentación es de 10 cm² (7 mg de nicotina), 20 cm² (14 mg de nicotina) y 30 cm² (21 mg de nicotina).

El tiempo de tratamiento recomendado es de 8 semanas para los pacientes que fuman menos de 20 cigarrillos por día y de 12 semanas para los que fuman más de 20 cigarrillos (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Para las personas que fuman más de 20 cigarrillos al día: se aconseja comenzar el tratamiento con parches de

30 cm² (1.º paso) una vez por día durante 3 a 4 semanas, reducir gradualmente la dosis a 20 cm² (2.º paso) una vez por día durante 3 a 4 semanas más y terminar con parches de 10 cm² (3.º paso) una vez por día durante 3 a 4 semanas más finales.

Para las personas que fuman menos de 20 cigarrillos al día: se aconseja comenzar el tratamiento con 20 cm² (2.º paso) una vez por día durante 3 a 4 semanas y reducir gradualmente la dosis a 10 cm² (3.º paso) una vez por día durante 3 a 4 semanas más y finalizar.

En un estudio doble ciego con placebo en 568 tabaquistas, aleatorizados a recibir parches de 21 mg/día por 24 u 8 semanas, el primer grupo mejoró los índices de abstinencia (OR 1,55) a las 52 semanas en comparación con el grupo de tratamiento más corto (8 semanas a 12 semanas). (64)

Se ha comunicado la utilización de combinación de parches; de esta manera se obtiene el suministro de dosis mayores en adictos con niveles altos de dependencia (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia C**).

Nicotina inhalatoria

La absorción de nicotina se produce en la mucosa oral en forma de vapor. Su farmacocinética es similar a la del chicle.

Se han comunicado casos de broncoespasmo con su uso, por lo que no se recomienda en pacientes con hipersensibilidad bronquial.

Spray nasal

Libera nicotina a través de una solución acuosa que se absorbe en la mucosa nasal.

El pico en sangre se alcanza a los 10 minutos.

La irritación nasal es sumamente frecuente; se presenta en el 94% de los casos en los primeros días.

La elección del tipo de terapia dependerá de la experiencia del médico, de las expectativas y preferencias del paciente, de las comorbilidades y las contraindicaciones.

Seguridad cardiovascular: el reemplazo nicotínico ha demostrado que es seguro en pacientes con enfermedad cardiovascular estable. (65) La nicotina de reemplazo no tiene efectos en la activación plaquetaria y tiene efectos mínimos en la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. (66)

En una publicación de enero de 2012, Alpert y colaboradores estudiaron la efectividad en el mundo real de la TRN en pacientes con y sin terapia conductual. El estudio siguió una cohorte de 787 individuos en la que la eficacia de la TRN inicial fue del 46%. El *odds* para recaída no fue afectado por el uso de TRN por 6 semanas o más ni por la asistencia profesional o la ausencia de ésta. El estudio concluye que el uso de la TRN no influye en la tasa de recaída. (67)

Este estudio fue objeto de varios editoriales debido a que los resultados van en contra de los metaanálisis y grandes estudios realizados previamente. (68)

Se menciona dicho artículo por ser de publicación muy reciente, por contrastar con la bibliografía anterior y se está a la espera de más resultados que avalen una u otra posición.

Sin embargo, por el peso de la bibliografía hasta hoy publicada sobre TRN, el presente Consenso avala el uso de la TRN como **Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**.

En pacientes que lo requieran (alta dependencia, múltiples recaídas) se podrá utilizar TRN por 3 a 6 meses (69, 70) (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia A**).

Bupropión

Es un antidepresivo, que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y noradrenalina en el núcleo *accumbens*, al tiempo que atenúa el efecto estimulante de la nicotina sobre los receptores nicotínicos. (71, 72)

Aproximadamente 1 de 5 fumadores abandona y se mantiene abstinentes al año cuando es tratado con bupropión. (73) Su vida media es de 21 horas. (74)

En un metaanálisis de más de 19 estudios que compararon bupropión y placebo, el bupropión duplicó la tasa de abstinencia (OR 2,06, IC 95% 1,77-2,40) en el seguimiento a 6 meses. (75)

Se recomienda tratamiento por 7 a 12 semanas. Si el paciente no realiza un avance significativo hacia el abandono del hábito de fumar alrededor de la séptima semana de tratamiento, es poco probable que deje de fumar durante este intento y deberá interrumpirse el tratamiento. Se debe determinar en cada paciente si se debe continuar el tratamiento durante períodos mayores de 12 semanas (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

En un estudio aleatorizado de 784 fumadores sanos, en el que se comparó tratamiento por 7 semanas *vs.* 1 año, se observó una tasa mayor de abstinencia (51% *vs.* 42%; p = 0,008) al año, un aumento de peso menor (4,1 kg *vs.* 5,4 kg) y un tiempo mayor a la recaída en el grupo de tratamiento prolongado. (76)

Si bien la dosis recomendada es de 300 mg/día, estudios aleatorizados demostraron que una dosis de 150 mg/día, puede ser igualmente efectiva, con menos eventos adversos. (77, 78)

Es muy importante considerar en el tratamiento con bupropión las interacciones medicamentosas (Tabla 4).

Seguridad

El evento adverso más grave informado son las convulsiones, que ocurren en el 0,1% de los pacientes; por este motivo está contraindicado en pacientes con epilepsia o enfermedades proconvulsivantes.

La evidencia demuestra que es seguro en pacientes con enfermedad cardiovascular estable y (79) en síndromes coronarios agudos, (80) así como en pacientes con EPOC. (81)

A pesar de ser un antidepresivo, no ha demostrado ventaja en pacientes fumadores con síndrome depresivo cuando se compara con pacientes sanos. (82)

En 2007 y 2008, la FDA dio un alerta debido a la comunicación de casos de ideación suicida y trastornos del comportamiento en pacientes bajo tratamiento con bupropión. (83, 84) Se recomienda realizar una visita de control, una o dos semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Vareniclina

Es un agonista parcial de la subunidad alfa4 beta2 del receptor nicotínico. (85)

Su efectividad se ha demostrado en varios estudios aleatorizados (Tabla 5).

El tratamiento con vareniclina se efectúa por un lapso de 12 semanas (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

En pacientes que hayan logrado dejar de fumar al término de las 12 semanas se recomienda la administración de otro ciclo de 12 semanas de tratamiento con vareniclina para aumentar aún más la probabilidad de abstinencia a largo plazo (6 meses en total) (91) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Se debe alentar a los pacientes que no logren dejar de fumar durante las 12 semanas de tratamiento inicial, o a los que tengan una recaída después del tratamiento, a hacer otro intento una vez que se hayan identificado y abordado los factores que contribuyeron al fracaso del intento.

Con respecto a la eficacia, al final del tratamiento la vareniclina duplica la tasa de éxito *vs.* el bupropión, casi la cuadruplica con respecto al placebo y presenta un 70% más de eficacia *vs.* los parches de nicotina. (85-88)

Presentación	Posología y duración	Eventos adversos	Tasa de abstinencia	OR (IC 95% CI)	Contraindicaciones	Interacciones medicamentosas
150 y 300 mg	7 a 12 semanas iniciar 1 a 2 semanas previas al día D (deja el consumo de tabaco): 150 mg por 3 días y luego 150 mg dos veces día (intervalo > 8 horas)	Boca seca (6-28%) Insomnio (24-42%) Convulsiones (0,1%) Cefalea (4-33%)	24.2% (22,2-26,4)	2,0 (1,8-2,2)	Antecedentes convulsivos Enfermedades proconvulsivantes, anorexia nerviosa, Alcoholismo Trastorno bipolar Lactancia Embarazo	Metabolismo hepático por acción de CYP2B6 del citocromo P450 Clopidogrel, betabloqueantes, antiarrítmicos Ic, ticlopidina, antidepresivos, etc.

Tabla 4. Características del bupropión

El servicio de salud pública de los Estados Unidos publicó en 2008 un metaanálisis que evidencia que, dentro del tratamiento con monodrogas, la vareniclina exhibe la tasa de eficacia más alta a los 6 meses: 3,1 (2,5-3,8), parches de nicotina: 2,3 (1,7-3,0), chicles de nicotina hasta 14 semanas: 1,5 (1,2-1,7), bupropión: 2,0 (1,8-2,2). (46)

De la misma forma, el metaanálisis de la Cochrane 2008 ubica a las diferentes terapias con los siguientes NNT a 6 meses: (92)

- Terapia de reemplazo nicotínico: NNT 23 (IC 95% 20-27).
- Bupropión: NNT 18 (IC 95% 14-23).
- Vareniclina: NNT 10 (IC 95% 7-14).

En la Tabla 6 se muestran las características de la vareniclina.

Seguridad

En febrero de 2008, la FDA dio un alerta debido a la comunicación de casos de ideación suicida y trastornos del comportamiento en pacientes bajo tratamiento con vareniclina y bupropión. (93, 94)

Estos eventos adversos no se observaron en los estudios aleatorizados publicados.

Posteriormente a esta comunicación se realizaron estudios de cohorte en los que se evaluó la seguridad de la droga.

En un estudio de cohorte de 80.660 pacientes que recibían vareniclina, en el Reino Unido, se evaluaron eventos adversos, como ideación suicida y depresión. No se halló evidencia clara que relacione la droga con los eventos adversos antes citados y sin diferencias significativas contra terapia de reemplazo de nicotina y bupropión. (95)

Estudio	Pacientes aleatorizados	Tratamiento (12 semanas)	Tasa de cesación a los 12 meses
Oncken, et al (86)	518 sanos	Vareniclina 0,5 mg c/12 h	18,5% (p < 0,01)
		Vareniclina 1 mg c/12 h	22,4% (p < 0,01)
		Placebo	3,90%
Rigotti, et al (87)	714 con enfermedad cardiovascular estable	Vareniclina 1 mg c/12 h	19,20%
		Placebo	7,20%
			OR 3,14 (1,93-5,11)
Gonzales, et al (88)	1.025 sanos	Vareniclina 1 mg c/12 h	21,9% (p > 0,001)
		Bupropión 150 c/12 h	16,1% (p = 0,057)
		Placebo	8,40%
			OR 3,68 (2,42-5,60)
Jorenby, et al (89) 2006 (29)	1.027 sanos	Vareniclina 1 mg c/12 h	23% (p > 0,01)
		Bupropión 150 c/12 h	14,6% (p = 0,04)
		Placebo	10,30%
			OR 2,33 (1,72- 4,11)
Aubin, et al 2008 (90)	746 sanos	Vareniclina 1 mg/12 h	25,9%
		Parches de nicotina	19,8%
			OR 1,44 (1,02 a 2,03;p = 0,040)

Tabla 5. Estudios realizados con vareniclina

Presentación	Posología y duración	Eventos adversos	Tasa de abstinencia (a los 6 meses)	OR (IC 95%)	Contraindicaciones	Interacciones medicamentosas
0,5 y 1 mg	Se comienza 1 S antes del día D 0,5 mg/día x 3 días. Luego 0,5 mg dos veces/día x4 días. A partir del día D: 1 mg dos veces/día Duración: 12 semanas	Náuseas 28% Insomnio 15% Sueños vívidos 13%	2 mg = 33,2% 1 mg = 25,4%	2 mg = 3,1 (2,5-3,8) 1 mg = 2,1 (1,5-3)	No presenta metabolismo hepático Depuración < 30 ml: reducir la dosis a la mitad Embarazo	No

Tabla 6. Características de la vareniclina

En otro estudio de cohorte de 2.682 pacientes se observó que las náuseas y los vómitos fueron la causa más frecuente de discontinuación (35,3%). (96)

Los eventos psiquiátricos informados fueron trastornos del sueño 1,6%, ansiedad 1,1%, sueños anormales 1% y cambios del humor 0,6%. Hubo dos intentos de suicidio en pacientes con antecedentes psiquiátricos y factores precipitantes. (94)

Por último, el análisis conjunto de todos los estudios clínicos con vareniclina no arrojó diferencias significativas con respecto a eventos psiquiátricos *vs.* placebo (RR = 1,02, IC 95% 0,86-1,22). (97)

Como conclusión podemos decir que la vareniclina es una droga segura, y tanto con esta droga como con el bupropión se debe tener la precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos de evaluar la estabilidad de la enfermedad y realizar un control conjunto con el psiquiatra, aumentar el número de consultas de control y evaluar puntualmente en cada visita sobre cambios del humor.

En 2010, Rigotti y colaboradores publicaron el estudio clínico con vareniclina en pacientes con eventos cardiovasculares de no menos de 2 meses de antigüedad y un seguimiento longitudinal de 1 año. (87) Como ya se mencionó, en dicho estudio se evidenció una eficacia significativamente superior de la droga *vs.* placebo en este grupo de pacientes. En la tabla de eventos adversos cardiovasculares no se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, el número absoluto de eventos fue mayor en el grupo vareniclina (7 pacientes *vs.* 3 pacientes para infarto no mortal y 8 *vs.* 3 pacientes para necesidad de revascularización). Por otro lado, se evidenció en forma no significativa menos muerte total y menos muerte cardiovascular con el uso de vareniclina (2 casos *vs.* 5 casos con placebo para muerte total).

Los números absolutos son muy pequeños; sin embargo, se consideró que podrían marcar una tendencia. Por tal motivo, la FDA (98) y la EMEA (99) publicaron dichas observaciones y actualmente la primera recomendó la realización de un metaanálisis para aumentar

la muestra de pacientes y poder comparar esos eventos cardiovasculares contra placebo. Hasta el momento de la redacción de este texto no se disponen de los resultados del metaanálisis.

Paralelamente, un grupo canadiense publicó en 2011 un metaanálisis que comparó los eventos cardiovasculares en la rama vareniclina y placebo. El resultado mostró que aumentaría un 0,24% (1,06% [52/4.908] *vs.* 0,82% [27/3.308]) el riesgo absoluto de eventos cardiovasculares en general en comparación con placebo. El diseño del estudio y sus resultados fueron cuestionados por la editorial y por la EMEA por omitir la inclusión de ciertos trabajos con vareniclina y otros sesgos. (100, 101)

Debido a que la vareniclina se encuentra actualmente en la primera línea de tratamiento en las guías internacionales, y no habiendo contraindicación formal para su uso en pacientes con antecedentes cardíacos y siendo lo anteriormente descrito como una precaución, este Consenso recomienda su uso como **clase I, con nivel de evidencia A**, a la espera de nuevos resultados.

Combinación de tratamientos

Se recomienda la combinación de drogas en pacientes con niveles altos de dependencia o fracaso con una sola droga, ya que aumentan la tasa de éxito (Tabla 7). Parche más chicle o caramelo de nicotina (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

TRN con bupropión (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**). (102, 103)

La combinación de vareniclina con otras drogas todavía no cuenta con evidencia suficiente.

Pacientes internados

La hospitalización en sí misma siempre ofrece una oportunidad para comenzar el tratamiento del paciente tabaquista.

La evidencia indica que el consejo enfático, que se prolonga por un mes, a través de llamados telefónicos, etc., aumenta la tasa de cesación (OR 1,65, IC 95% 1,44-1,90). (106)

Tabla 7. Tratamientos combinados

Trabajo	Combinación y duración	% de abstinencia a los 6 meses	Eventos adversos	
Smith, et al 2009 (104)	parche + caramelo + bupropión (8 S)	29,60%		
	parche + caramelo (12 S)	26,90%		
	caramelo (12 S)	19,90%		
	bupropión (8 S)	16,80%		
	parche (8 S)	17,70%		
Piper, et al 2009 (105)	caramelo (12 S)	33,50%	Trast.sueño 3,2%	Náusea 7,8%
	parche (8 S)	34,40%	11,3%	4,3%
	bupropión (8 S)	31,80%	16,3%	3,8%
	parche + caramelo	40,10%	9%	7,9%
	bupropión + caramelo	33,20%	10,6%	5%
	placebo	22,20%	5,6%	4,4%

La combinación de consejo y terapia de reemplazo nicotínico es segura y efectiva en pacientes hospitalizados, con aumento de la abstinencia al año en comparación con el grupo control (29% vs. 20%). (107) En el estudio de Molyneux y colaboradores, el porcentaje de pacientes hospitalizados por causas cardíacas fue del 21,2%.

La evidencia de tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo es escasa. En un estudio realizado en cinco hospitales, con 248 fumadores internados por síndrome coronario a quienes se aleatorizó a recibir bupropión y consejo médico o placebo más consejo médico, a los 3 meses el OR fue de 1,91 (IC 95%, 1,06-3,40; $p = 0,03$) y de 1,51 al año (no significativo) para los tratados con bupropión. En cuanto a la seguridad, no hubo diferencia entre los dos grupos. (108)

En otro trabajo publicado en 2011 que comparó bupropión contra control (consejo médico) en pacientes internados no se observó diferencia en la tasa de abstinencia ni a los 3 ni a los 12 meses en ninguna de las dos ramas. (109)

No existe evidencia para el uso de vareniclina en enfermedad coronaria aguda.

Se recomienda ofrecer tratamiento durante la internación y combinar visitas de seguimiento por lo menos por el término de un mes (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**). (110-112)

Durante la internación del paciente y una vez estabilizado el cuadro de ingreso, parecería razonable la utilización de TRN intrahospitalaria (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C**).

Durante la internación del paciente y una vez estabilizado en cuadro de ingreso, podría ser razonable la utilización de bupropión o vareniclina intrahospitalaria (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia C**).

La elección del tipo de terapia dependerá de la experiencia del médico, de las expectativas y preferencias del paciente y de las comorbilidades y contraindicaciones.

Conclusiones

El tabaquismo es una enfermedad crónica, y recidivante, por lo que el abordaje debe ser a largo plazo, interrogando y aconsejando al paciente en cada visita.

El tratamiento está indicado en todo paciente que refiera el deseo de dejar de fumar (salvo mujeres embarazadas y adolescentes).

La combinación de terapias, así como su prolongación (hasta 6 meses), está indicada en pacientes con alta dependencia y múltiples recaídas.

Todas las drogas de primera línea han demostrado que son seguras y efectivas en pacientes con enfermedad cardiovascular estable.

Bibliografía

- Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847-52.
- www.msal.gov.ar/ estadísticas vitales 2008, ISSN1668 9054 Diciembre 2011.

- Pitarque. http://msal.gov.ar/htm/site_tabaco/vigilancia.asp. Febrero 2012.
- Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003041.
- Twardella D, Nybelen JK, Rothenbacher D, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H. Short-term benefit of smoking cessation in patients with coronary heart disease: estimates based on self-reported smoking data and serum cotinine measurements. *Eur Heart J* 2004;25:2101-8.
- Sandoya E, Sebríe E, Bianco E, Araujo O, Correa A, Davyt O y col. Impacto de la prohibición de fumar en espacios cerrados sobre los ingresos por infarto agudo de miocardio en Uruguay. *Rev Med Urug* 2010;26:206-15.
- Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:269-76.
- Ezzati M, Henley J, Thun M, Lopez AD. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005;112:489-97.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-80.
- Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of pre-operative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;359:114-7.
- Voors AA, van Brussel BL, Plokker HW, Ernst SM, Ernst NM, Koomen EM, et al. Smoking and cardiac events after venous coronary by-pass surgery: a 15-year follow-up study. *Circulation* 1996;93:42-7.
- Daly LE, Mulcahy R, Graham IM, Hickey H. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. *Br Med J* 1983;287:324-6.
- Maddox TM, Reid KJ, Spertus JA, Mittleman M, Krumholz HM, Parashar S, et al. Angina at 1 year after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:1310-6.
- Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, Lerman A, Holmes DR Jr. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:755-61.
- Report, Surgeon General's. The Health Consequences of Smoking. Surgeon General's Report. <http://www.surgeongeneral.gov/library/smokingconsequences/>. 23 febrero 2012.
- Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol* 1995;26:1222-9.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-215.
- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
- Balakumar P, Kaur J. Is nicotine a key player or spectator in the induction and progression of cardiovascular disorders? *Pharmacol Res* 2009;60:361-8.
- Peters RW, Brooks MM, Todd L, Liebson PR, Wilhelmsen L. Smoking cessation and arrhythmic death: the CAST experience. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1287-92.
- He J, Ogden LG, Bazzano L, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2001;161:996-1002.

24. Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved? *Lancet Neurol* 2007;6:94-7.
25. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med* 1988;318:937-41.
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
27. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004;110:16-21.
28. Blanchard JF. Epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Epidemiol Rev* 1999;21:207-21.
29. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003;38:329-34.
30. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA, van Hemert AM, Stijnen T, Hofman A. Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis. A 9-year population-based follow-up study in women. *Circulation* 1993;88:2156-62.
31. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-67.
32. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
33. Toda N, Toda H. Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine. *Eur J Pharmacol* 2010;649:1-13.
34. Woolf SH. The need for perspective in evidence-based medicine. *JAMA* 1999;282:2358-65.
35. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;96:3243-7.
36. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005;331:614.
37. Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control* 2005;14:416-21.
38. Frey P, Waters D, DeMicco D, Breazna A, Samuels L, Pipe A, et al. Impact of Smoking on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease Receiving Contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Trials). *Am J Cardiol* 2011;107:145-50.
39. Ruiz E. Interrogatorio sobre tabaquismo en pacientes ambulatorios. *Medicina (B Aires)* 1994;54:203-8.
40. Aboyan V, Thomas D, Lacroix P. The cardiologist and smoking cessation. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:469-77.
41. Minervini M, Zabert GE, Rondelli MP, Gomez M, Castaños C, Buist AS y col. Tobacco Use among Argentine Physicians: personal behavior and attitudes. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2006;3:100-5.
42. Spangler JG, George G, Foley KL, Crandall SJ. Tobacco intervention training: current efforts and gaps in US medical schools. *JAMA* 2002;288:1102-9.
43. Smith DR, Leggat PA. The historical decline of tobacco smoking among Australian physicians: 1964-1997. *Tob Induc Dis* 2008;29:13.
44. Pipe A, Sorensen M, Reid R. Physician smoking status, attitudes toward smoking, and cessation advice to patients: An international survey. *Patient Educ Couns* 2009;74:118-23.
45. Richmond R. The process of introducing a tobacco curriculum in medical school. *Respirology* 2004;9:165-72.
46. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update, U.S.D.o.H.a.H. Services.
47. Bullen C, McRobbie H, Whittaker R, Baiabe H, Wallace-Bell M, Barlow D, et al. New Zealand Smoking Cessation Guidelines 2007. <http://www.moh.govt.nz>. Noviembre 2009.
48. Reid RD, Pipe AL, Quinlan B. Promoting smoking cessation during hospitalization for coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2006;22:775-80.
49. Warner DO, Klesges RC, Dale LC, Offord KP, Schroeder DR, Shi Y, et al. Clinician-delivered intervention to facilitate tobacco quitline use by surgical patients. *Anesthesiology* 2011;114:847-55.
50. Shi Y, Warner DO. Surgery as a teachable moment for smoking cessation. *Anesthesiology* 2010;112:102-7.
51. Jackson G, Bobak A, Chorlton I, Fowler G, Hall R, Khimji H, et al. Smoking cessation: a consensus statement with special reference to primary care. *Int J Clin Pract* 2001;55:385-92.
52. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library. 2008, Issue 4. Volume, DOI:10.1002/14651858. CD000165.pub3.
53. Zatonski W, Cedzynska M, Tutka P, West R. An uncontrolled trial of cytosine (Tabex) for smoking cessation. *Tob Control* 2006;15:481-4.
54. Kapoor S. Varenicline and its role in smoking cessation. *Prev Cardiol* 2008;11:168-71.
55. Thorndike AN, Regan S, Rigotti NA. The treatment of smoking by US physicians during ambulatory visits. *Am J Public Health* 2007;97:1878-83.
56. Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos. Guías para el tratamiento del tabaquismo basado en la evidencia. www.msal.gov.ar. Febrero 2011.
57. Programa Nacional de Control de Tabaco. Guía Nacional de Tratamientos de la Adicción al Tabaco. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2005.
58. Rigotti NA. Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002;346:506-12.
59. Ministerio de Salud de la Nación. Guía Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco (versión preliminar). www.msal.gov.ar (diciembre 2011).
60. Wang D, Connock M, Barton P, Fry-Smith A, Aveyard P, Moore D. 'Cut down to quit' with nicotine replacement therapies in smoking cessation: a systematic review of effectiveness and economic analysis. *Health Technol Assess* 2008;12:1-135.
61. Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med* 1999;159:2033-8.
62. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. U.S. Department of Health and Human Services. http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf Febrero 2012.
63. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P, Gilbert SJ, Targrett DA, Strahs KR. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002;162:1267-76.
64. Schnoll RA, Patterson F, Wileyto EP, Heitjan DF, Shields AE, Asch DA, et al. Effectiveness of extended-duration transdermal nicotine therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:144-51.
65. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH, Prochazka AV, Westman EC, Steele BG, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996;335:1792-8.
66. Blann AD, Steele C, McCollum CN. The influence of smoking and of oral and transdermal nicotine on blood pressure, and haematology and coagulation indices. *Thromb Haemostasis* 1997;78:1093-6.
67. Alpert HR, Connolly GN, Biener L. A prospective cohort study challenging the effectiveness of population-based medical intervention for smoking cessation. *Tob Control* 2012 Mar 23. [Epub ahead of print]
68. Kamerow D. Does nicotine replacement really help smokers quit? New study throws doubt on a prevention mainstay. *BMJ* 2012;344:e450 doi: 10.1136/bmj.e450 (Published 18 January 2012).
69. Silagy C, Lancaster T, Stead L. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.

70. Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED, Hatsukami DK, Heatley SA, Lichtenstein E, et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Preventive Medicine* 1999;28:113-8.
71. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH Jr, Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol* 2003;22:541-8.
72. Wang JS, DeVane CL, Gibson BB, Donovan JL, Markowitz JS, Zhu HJ. Population pharmacokinetic analysis of drug-drug interactions among risperidone, bupropion, and sertraline in CF1 mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;183:490-9.
73. Wilkes S. The use of bupropion SR in cigarette smoking cessation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:45-53.
74. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther* 2005;27:1685-95.
75. Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD000031.
76. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423-33.
77. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
78. Swan GE, McAfee T, Curry SJ, Jack LM, Javitz H, Dacey S, et al. Effectiveness of bupropion sustained release for smoking cessation in a health care setting: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2003;163:2337-44.
79. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003;24:946-55.
80. Rigotti N, Thorndike A, Regan S, McKool K, Pasternak R, Chang Y, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-7.
81. Wagena EJ, Knipschild PG, Huibers MJ, Wouters EF, van Schayck CP. Efficacy of bupropion and nortriptyline for smoking cessation among people at risk for or with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165:2286-92.
82. Catley D, Harris KJ, Okuyemi KS, Mayo MS, Pankey E, Ahluwalia JS. The influence of depressive symptoms on smoking cessation among African Americans in a randomized trial of bupropion. *Nicotine Tob Res* 2005;7:859-70.
83. www.fda.gov/cder/drug/early_comm/varenicline.htm (Accessed on November 26, 2007).
84. www.ismp.org/docs/vareniclineStudy.asp (Accessed on May 23, 2008).
85. Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for tobacco dependence. *N Engl J Med* 2008;359:2018-24.
86. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571-7.
87. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010;121:221-9.
88. Gonzales D, Rennard S, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing C. Varenicline, an a4b2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *JAMA* 2006;296:47-55.
89. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
90. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB Jr, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* 2008;63:717-24.
91. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
92. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 3 <http://www.thecochranelibrary.com> (marzo 2012).
93. www.fda.gov/cder/drug/early_comm/varenicline.htm (Accessed on November 26, 2007).
94. www.ismp.org/docs/vareniclineStudy.asp (Accessed on May 23, 2008).
95. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009;339:3805.
96. Kasliwal R, Wilton LV, Shakir SA. Safety and drug utilization profile of varenicline as used in general practice in England: interim results from a prescription-event monitoring study. *Drug Saf* 2009;32:499-507. doi: 10.2165/00002018-200932060-00006.
97. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010;33:289-301.
98. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm266365.htm> 21 julio 2011
99. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109177.pdf, EMEA.
100. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-66.
101. Hays JT. Varenicline for smoking cessation: Is it a heartbreaker? *CMAJ* 2011;183:1346-7.
102. Hajek P. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* Issue 1.
103. Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, Bover MT, Foulds J, Hoover DR, et al. Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:447-54.
104. Smith S, McCarthy DE, Japuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med* 2009;169:2148-55.
105. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1253-62.
106. Rigotti NA, Munafo MR, Stead LF. Smoking cessation interventions for hospitalized smokers: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:1950-60.
107. Molyneux A, Lewis S, Leivers U, Anderton A, Antoniak M, Brackenridge A, et al. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax* 2003;58:484-8.
108. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006;119:1080-7.
109. Planer D, Lev I, Elitzur Y, Sharon N, Ouzan E, Pugatsch T, et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2011;171:1055-60.
110. Fiore MC, Goplerud E, Schroeder SA. The Joint Commission's New Tobacco-Cessation Measures- Will Hospitals Do the Right Thing? *N Engl J Med* 2012;366:1172-4.
111. Fiore MC, Baker TB. Treating smokers in the health care setting. *N Engl J Med* 2011;365:1222-31.
112. Williams SC, Morton DJ, Jay KN, Koss RG, Schroeder SA, Loeb JM. Smoking cessation counseling in U.S. hospitals: a comparison of high and low performers. *J Clin Outcomes Manag* 2005;12:345-52.

7. DIABETES

Coordinador: Dr. Eduardo Mele^{MTSAC}

Miembros: Dres. Adrián Charask^{MTSAC}, **Eduardo Esteban**^{MTSAC}, **Lucía Kazelian, León Litwak***, **Félix Puchulu***, **Pablo Stutzbach**^{MTSAC}

**Sociedad Argentina de Diabetes*

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades no transmisibles más prevalentes y se cree que, dadas las condiciones de vida, hábitos y alimentación predominantes en gran parte del planeta, seguirá en crecimiento. Su prevalencia es de alrededor del 10% en mayores de 50 años y del 14% en mayores de 70 años. Se calcula que si bien en el año 2000 había 171 millones de diabéticos en el mundo, se prevé que llegarán a 366 millones para el año 2030. Su papel como factor de riesgo mayor para enfermedad vascular es hoy indiscutible y ha sido demostrado por numerosos estudios epidemiológicos. (1-4) En este capítulo del Consenso de Prevención Cardiovascular trataremos de dar una serie de recomendaciones prácticas para el enfoque y el manejo de los pacientes diabéticos desde la óptica de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Definición y bases fisiopatológicas de la relación entre diabetes y riesgo cardiovascular

La DM es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica, con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas como consecuencia de un déficit de secreción de insulina, resistencia a ésta o ambas. La DM tipo 1 se caracteriza por falta de producción de insulina endógena. En la DM tipo 2, la hiperglucemia es consecuencia de un complejo fisiopatológico integrado por una combinación de predisposición genética, sedentarismo, sobrepeso y dieta inadecuada, que provoca resistencia a la insulina.

El diagnóstico de DM según la American Diabetes Association puede hacerse por cualquiera de los siguientes criterios: hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de 6,5%, glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl o glucemia mayor de 200 mg/dl a las 2 horas de la realización de una prueba de sobrecarga de glucosa. (5)

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina tienen un papel fundamental en la aparición y el desarrollo de aterosclerosis y de enfermedad vascular, e incluso un efecto acelerador de estas condiciones mediante múltiples mecanismos. Los principales son: disfunción endotelial por trastornos en la producción de óxido nítrico, principalmente vinculada a la resistencia a la insulina, inflamación vascular, dislipidemia aterogénica propia del síndrome metabólico, efectos protrombóticos y aumento del estrés oxidativo. (6)

Existen evidencias de que la hiperglucemia disminuye la disponibilidad de óxido nítrico derivado del endotelio y por lo tanto afecta la función vascular.

Por acción directa sobre la cadena mitocondrial, incrementa la formación de O₂. Además, se activa la proteincinasa C, de lo que resulta un incremento en la producción de radicales superóxido. Asimismo, aumentan la ciclooxigenasa 2 y la producción de tromboxano. La respuesta vasodilatadora a donantes externos de óxido nítrico también está afectada en la DM. La regulación simpática, por su parte, está alterada y en consecuencia está afectada la respuesta vasodilatadora del músculo liso arteriolar. La DM afecta la migración de células musculares lisas hacia las placas ateroscleróticas en formación y acelera su apoptosis, por lo que incrementa la tendencia al accidente de placa. Esta propensión a la rotura de placa se ve potenciada además por la disminución en la producción de colágeno y el incremento de metaloproteinasas. Además de la hiperglucemia, la resistencia a la insulina también provoca una disminución de la respuesta vasodilatadora mediada por óxido nítrico. (7-11)

La dislipidemia característica del diabético consiste en hipertrigliceridemia, colesterol de LDL elevado, aumento del colesterol de las VLDL y concentración baja de HDL. Existe un aumento en la producción de ácidos grasos libres, lo que desencadena en el hígado un aumento de la síntesis de VLDL, aumento de trigliceridemia y disminución de HDL, las que además tienen disminuida su función de oxidación de las LDL en los diabéticos en comparación con los sujetos normales, de lo que resulta una acción proaterogénica. (6)

La DM provoca un estado protrombótico. Hay anomalías de la función plaquetaria, por disminución del óxido nítrico, aumento de la expresión de glicoproteínas Ib y IIb/IIIa, con aumento del factor de von Willebrand y de la interacción con la fibrina. Por otra parte, hay aumento del tromboxano, todo lo cual da por resultado un aumento de la agregabilidad. Por añadidura, en los diabéticos existe un estado de hipercoagulabilidad sanguínea. Están incrementados el factor VII, la trombina, el factor tisular y el PAI-1, así como disminuidos los anticoagulantes endógenos. (12-14)

Estas alteraciones son importantes no sólo en la progresión de la enfermedad aterosclerótica, sino también en la producción y particular evolución de los síndromes coronarios agudos en los diabéticos, como se describe más adelante.

Evidencias de la relación entre diabetes y enfermedad vascular

Numerosas evidencias epidemiológicas avalan el hecho de que la diabetes se considere como un factor de riesgo mayor. En el estudio Framingham se demostró que el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) de los diabéticos incluidos al comienzo del estudio fue, al cabo de 20 años de seguimiento, del doble para los hombres y del triple para las mujeres, aun después de ajustar para otros factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión y tabaquismo). (15) Otros estudios de grandes dimensiones como MRFIT, UKPDS, Nurses'

Health Study y INTERHEART case-control study, han confirmado que en diabéticos adultos el riesgo de enfermedad coronaria está incrementado en 1,5 a 4 veces con respecto a no diabéticos de la misma edad, y que las mujeres constituyen la población de mayor riesgo. (16-20) El HDS (Hypertension in Diabetes Study) demostró que cuando el diabético además es hipertenso su riesgo se cuadruplica, lo que introduce el concepto de que la suma de factores multiplica el riesgo. (21) Los estudios MRFIT y UKPDS confirmaron que la hipertensión, la hipercolesterolemia y el tabaquismo son fuertes predictores de incremento de ECV en pacientes diabéticos. Más recientemente, Haffner introdujo el concepto del pronóstico similar entre el diabético no coronario y el coronario no diabético en cuanto al riesgo de un evento coronario. La incidencia a los 7 años de infarto de miocardio (IAM) mortal y no mortal en pacientes diabéticos sin IAM previo fue del 20,2%, mientras que para no diabéticos con IAM previo fue del 18,8%. (22) Esto lo corroboraron Schramm y colaboradores, quienes encontraron que en una población de más de 3 millones de daneses mayores de 30 años seguidos durante 5 años, en comparación con la población control, el riesgo de muerte cardiovascular era 2,42 veces mayor en diabéticos sin infarto previo y 2,44 veces mayor en no diabéticos con infarto previo. En el caso de las mujeres, la elevación del riesgo era de 2,48 y 2,65, respectivamente. (23) En caso de coexistencia de ambas variables, el riesgo de muerte cardiovascular se quintuplica o más. Recientemente se ha correlacionado el nivel de HbA1c con el riesgo cardiovascular. (24)

En el mismo sentido, Goraya y colaboradores demostraron que la prevalencia de lesiones coronarias en autopsias en un hospital general era similar entre diabéticos no coronarios y coronarios no diabéticos en hombres y mujeres mayores de 65 años. (25) En el Emerging Risk Factor Collaboration, en un metaanálisis reciente sobre 698.782 pacientes de 102 estudios, se encontró que la DM multiplica por 2 el riesgo relativo para enfermedad coronaria, por 2,27 para accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, por 1,56 para ACV hemorrágico y por 1,73 para otras muertes cardiovasculares. La glucemia en ayunas, en tanto, se correlacionó con incremento de muerte vascular cuando era mayor de 5,6 mMol/L (100 mg/dl) en una relación no lineal. (26)

Los pacientes diabéticos tienen, además, peor pronóstico que los no diabéticos frente a síndromes coronarios agudos, angioplastia y cirugía de revascularización. (27-30)

Evidencias del beneficio del tratamiento de la diabetes sobre el riesgo vascular. Objetivos terapéuticos

Las complicaciones macrovasculares y microvasculares son las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes diabéticos. La preocupación por lograr la reducción de estos eventos ha generado numerosos

trabajos desde la década de los setenta, con la hipótesis de que un mejor control de la glucemia impactaría favorablemente sobre la incidencia de estas complicaciones vasculares.

La evidencia a lo largo de estos 30 años ha sido en algunos casos contradictoria; sin embargo, la información aportada recientemente ha permitido comprender aún más el comportamiento de esta enfermedad y discriminar poblaciones con riesgos diferentes.

Evidencias en pacientes sin eventos vasculares previos

Los resultados del DCCT en 1993 (31) y del estudio de intervención de Estocolmo (32) del mismo año permitieron confirmar en pacientes con diabetes tipo 1 la vieja hipótesis de que un control agresivo de la glucemia se traducía en reducción de los eventos clínicos microvasculares. En el DCCT se enrolaron 1.441 pacientes jóvenes (edad media de 27 años) con diagnóstico de diabetes tipo 1; en la rama de tratamiento agresivo, la HbA1c media lograda fue del 7,2%, *versus* el 9,1% en el grupo control. Se logró demostrar una reducción promedio del 35% en los eventos microvasculares (retinopatía diabética, nefropatía y neuropatía) a los 6,5 años de seguimiento. Datos similares se encontraron en el estudio de intervención de Estocolmo, el cual fue más pequeño (se enrolaron solamente 102 pacientes jóvenes, con una edad media de 30 años), con resultados favorables para el control agresivo (HbA1c 7,1% *vs.* 9,5%).

Otra conclusión de importancia aportada por estos estudios fue la demostración de una asociación directa entre el desarrollo de complicaciones microvasculares y el tiempo de exposición a la glucemia y una relación exponencial en la reducción de eventos y el descenso de la HbA1c.

Los efectos de la estrategia agresiva en la reducción de eventos macrovasculares han sido difíciles de demostrar. En el DCCT, a 6,5 años no se observaron diferencias significativas sobre complicaciones coronarias o cerebrovasculares. (33) Sin embargo, en el seguimiento con eco-Doppler vascular y medición del espesor íntima-media, la estrategia de mayor descenso de la glucemia demostró una velocidad menor de incremento del espesor de la íntima. (34)

En el seguimiento publicado a 17 años, la rama agresiva mostró beneficios estadísticamente significativos en los eventos clínicos, al reducir un 42% las complicaciones cardiovasculares (IAM no mortal, ACV, muerte cardíaca, angina y necesidad de revascularización miocárdica). (35)

Es importante destacar que las estrategias agresivas de control de la glucemia en estos trabajos no mostraron una morbimortalidad mayor, y los beneficios son claramente favorables para la rama más agresiva.

En base a la información disponible hasta la actualidad, podemos concluir que en la población con diabetes tipo 1 de reciente inicio, un control agresivo (HbA1c < 7%) desde etapas tempranas de la enfermedad se traduce en reducción a corto plazo de los eventos microvasculares y a largo plazo de los eventos macrovasculares.

En los pacientes con diabetes tipo 2, los beneficios de estrategias agresivas de control de la glucemia han sido controversiales desde el primer trabajo importante publicado en esta población. En el estudio UGDP (University Group Diabetes Program), realizado en la década de los setenta, se encontró que una estrategia más intensiva con hipoglucemiantes e insulina en pacientes con diabetes tipo 2 de reciente inicio no tenía beneficios a los 12 años en la reducción de eventos macrovasculares y microvasculares. (36) Además, alertó sobre una mortalidad cardiovascular mayor en la rama agresiva. Los cuestionamientos a los resultados obtenidos en este trabajo fueron la poca cantidad de pacientes enrolados (200), el haber usado los valores de glucosa plasmática en ayunas para los controles y los hipoglucemiantes utilizados (tolbutamina y fenformina).

Resultados similares mostró el estudio de Veteranos (VACSMD) de esa década, donde no se observaron beneficios en la rama agresiva en el seguimiento a 2 años. (37) Solamente el estudio de Kunamoto, (38) realizado en 110 japoneses, mostró que con las inyecciones múltiples de insulina se conseguía un control glucémico mejor ($HbA1c = 7,1\%$) que con el tratamiento convencional ($HbA1c = 9,4\%$), con una reducción significativa de las complicaciones microvasculares de la diabetes. La extensión de la reducción del riesgo en este estudio japonés fue idéntica a la observada en el DCCT, lo cual confirma la hipótesis de que el control glucémico es importante en ambos tipos de diabetes.

Con los datos aportados por el estudio británico UKPDS, (17, 39-41) no sólo se pudieron comprender los beneficios de las diferentes estrategias terapéuticas, sino también conocer el comportamiento epidemiológico de la población con diabetes tipo 2. El UKPDS enroló 5.102 pacientes con DM tipo 2 de reciente inicio diagnosticada entre 1977 y 1991 en el Reino Unido, los cuales fueron seguidos por 10 años. Se evaluó si una terapia intensiva para reducir los niveles de glucemia en sangre impactaba sobre las complicaciones macrovasculares y microvasculares.

Se analizaron también los resultados en el uso de diferentes estrategias de control de la glucemia utilizando sulfonilureas, metformina y/o insulina. En este estudio se evaluó por primera vez si una estrategia agresiva para control de la presión arterial reducía los eventos vasculares, y se compararon los resultados de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril) *versus* un betabloqueante (atenolol).

En su primer corte a los 6 y los 10 años, (17) el UKPDS fue categórico en demostrar un beneficio en las complicaciones microvasculares cuando se utiliza una estrategia más agresiva con valores de $HbA1c < 7\%$. También encontró, al igual que en los pacientes con diabetes tipo 1, una estrecha relación entre los valores de glucemia y estas complicaciones. El UKPDS demostró una reducción del 35% de estos eventos por cada punto de reducción de la $HbA1c$. La mayor incidencia anual de hipoglucemia fue del 2,3% y se observó en los pacientes asignados a terapia insulínica.

En relación con las complicaciones macrovasculares, sólo hubo un beneficio en la rama que utilizó metformina. (40) En los tratamientos restantes no se pudo demostrar una reducción significativa de estas complicaciones. (39)

La estrategia que claramente impactó en los eventos macrovasculares fue la reducción de la presión arterial a un promedio de 144/82 mm Hg, (41) con disminución significativa del ACV, las muertes relacionadas con la diabetes, la insuficiencia cardíaca y las complicaciones microvasculares. No hubo diferencias entre las drogas utilizadas.

Al igual que en la población del DCCT, los datos presentados a 20 años de seguimiento (42) no sólo evidenciaron una continuidad en el beneficio para la rama agresiva en las complicaciones microvasculares, sino que también se pudo demostrar una reducción significativa de infarto y muerte de cualquier causa.

En los pacientes con DM de reciente inicio y sin eventos previos, el control temprano de la glucemia en valores de $HbA1c \leq 7\%$ demostró que es útil para prevenir complicaciones microvasculares en forma inmediata en las etapas precoces de la enfermedad y macrovasculares a largo plazo.

Evidencias en pacientes con eventos vasculares previos

El impacto de estrategias agresivas en la población con eventos previos no fue claro hasta la aparición de los estudios ACCORD, VADT y ADVANCE. (43-45)

Estos estudios fueron diseñados para demostrar si el tratamiento intensivo de la glucemia con objetivos de $HbA1c < 6,5\%$ en pacientes de riesgo alto se traduciría en reducción de los eventos macrovasculares y microvasculares.

El estudio ACCORD (43) incluyó 10.251 pacientes con historia de DM, eventos cardiovasculares y edades entre 40 y 79 años. En este trabajo se compararon los resultados de una estrategia de control de glucemia con objetivos de $HbA1c < 6\%$ *versus* la estrategia convencional con A1C entre 7% y 7,9%. El promedio de duración de la DM al ingreso del estudio fue de 10 años. Debió suspenderse por un aumento de la mortalidad en la rama agresiva. No se encontraron diferencias entre las dos estrategias en la incidencia de eventos vasculares.

En el estudio VADT, (44) realizado en 1.791 pacientes con una duración media de DM de 11,5 años, los resultados fueron similares a los del ACCORD; si bien hubo un aumento de la mortalidad en la rama agresiva, no fue significativo. En el análisis de poblaciones de este estudio se observó un beneficio significativo en pacientes con DM de menos de 12 años.

El estudio ADVANCE, (45) que incluyó 11.140 pacientes, tampoco mostró beneficios en establecer una $HbA1c < 6,5\%$ para la prevención de eventos macrovasculares; sin embargo, hubo reducción de nefropatía y retinopatía, sin encontrarse una mortalidad mayor por hipoglucemia en la rama agresiva. Si

bien este estudio fue realizado en pacientes de riesgo cardiovascular similar al ACCORD y VADT, la población reclutada tenía una historia previa de diabetes de menor duración (8 años) y un control histórico mejor (HbA1c de 7,2% vs. 8,1% para el ACCORD y 9,4% para el VADT).

El metaanálisis de Ray y colaboradores, (46) que incluyó los estudios VADT, ACCORD, ADVANCE, PROACTIV y UKPDS, demostró que una estrategia agresiva sobre la glucemia reduce un 17% los infartos no mortales y un 15% los eventos de enfermedad coronaria, sin modificar la probabilidad de accidentes cerebrovasculares y de muerte.

La información disponible sobre los objetivos de control de la glucemia en la población de riesgo aún no es concluyente. Como ya mencionamos, en los estudios DCCT y UKPDS los eventos macrovasculares se pudieron reducir a largo plazo en la rama agresiva; probablemente se necesite más tiempo de seguimiento para demostrar beneficios sobre las complicaciones macrovasculares en esta población.

No obstante, a diferencia de lo observado en la población sin eventos vasculares previos, no todos los pacientes pueden ser candidatos a una estrategia agresiva. La hipoglucemia grave en ACCORD y VADT fue un predictor de mortalidad. Esta complicación se observó en el 16% de los pacientes de la rama agresiva del ACCORD y en el 20% de los del VADT. En ambos estudios, esta complicación fue más frecuente en pacientes de edad avanzada, eventos vasculares previos, historia de DM mal controlada y de larga evolución (9 a 10 años).

En resumen, para la población diabética con historia de enfermedad vascular, la estrategia agresiva podría ser beneficiosa y razonable sólo en la población joven, con DM de corta duración y evidencia de buen control. En los pacientes añosos, con diabetes de larga duración (> 10 años) y evidencias de mal control glucémico, serían convenientes objetivos menos agresivos.

Se recomienda una estrategia de **tratamiento intensivo** (HbA1c entre 6,5% y 7%) a los pacientes portadores de DM con las siguientes características: 1) DM de menos de 10 años de evolución, 2) sin antecedentes de hipoglucemia frecuente y/o grave, 3) ausencia de enfermedad microvascular o macrovascular significativa, 4) evidencia de buen control glucémico previo (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Se recomienda una estrategia de **tratamiento no intensivo** (HbA1c entre 7% y 7,5%) a los pacientes portadores de DM con las siguientes características: 1) DM de más de 10 años de evolución, 2) antecedentes previos de hipoglucemias frecuentes y/o graves, 3) presencia de enfermedad microvascular o macrovascular significativa, 4) limitada expectativa de vida (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

En algunos pacientes podría tolerarse una HbA1c superior a 7,5% (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Detección de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos asintomáticos. Utilidad y costo-beneficio de pruebas funcionales

La ECV, en especial la enfermedad coronaria (EC), es la primera causa de muerte en pacientes diabéticos. (47) Es frecuente en estos pacientes que la EC sea asintomática y que cuando aparecen los síntomas ya se trate de una etapa avanzada de la coronariopatía. (48) Es por este motivo que las guías recomiendan la detección sistemática en todos los pacientes asintomáticos de riesgo alto con diabetes para encontrar isquemia silente. (49, 50)

Tanto la isquemia inducible por pruebas funcionales (51) como la detección de calcio en las arterias coronarias (52) muestran una asociación con peor evolución por eventos cardíacos.

Sin embargo, esta recomendación de las guías genera controversia, ya que la detección sistemática es costosa y no ha demostrado beneficios clínicos en comparación con el control de los factores de riesgo cardiovascular.

En los últimos años se llevaron a cabo distintos estudios precisamente para aclarar la utilidad de las pruebas funcionales para detectar EC en los pacientes diabéticos asintomáticos y de esta manera poder basar en la evidencia las recomendaciones de estos métodos diagnósticos.

El estudio DIAD (53) fue el primero prospectivo a gran escala, que incluyó 1.123 pacientes diabéticos tipo 2 asintomáticos aleatorizados a realizar una prueba de detección de isquemia miocárdica silente y determinar su implicación en el seguimiento (4,8 años). A pesar de que la diabetes tipo 2 se considera un equivalente de EC, se encontró que el porcentaje de eventos cardíacos fue menor que el esperado (promedio de 0,6% por año) y que la identificación de pacientes con pruebas de perfusión anormal no marcaron una diferencia significativa en la evolución al compararlos con los pacientes en los que no se realizó la detección durante el seguimiento a 4,8 años.

El estudio DYNAMIT, (54) también aleatorizado y prospectivo, se llevó a cabo en Francia. Incluyó 631 pacientes diabéticos asintomáticos a quienes se les realizó prueba ergométrica o SPECT con dipiridamol (tomografía computarizada por emisión de fotón único) para detectar isquemia miocárdica silente, con un seguimiento de 3,5 años. El estudio debió discontinuarse prematuramente por la dificultad en la inclusión y el bajo número de eventos (menor que lo esperado). No hubo diferencias significativas entre los grupos para muerte de todas las causas, IAM no mortal, ACV no mortal, insuficiencia cardíaca que requiere hospitalización o intervención del servicio de emergencia (HR = 1, IC 95% 0,59-1,71). Cuando se realizó el metaanálisis de los estudios DIAD y DYNAMIT, los resultados fueron similares.

Estos hallazgos deben considerarse junto con los resultados de otros estudios, como COURAGE (55) y BARI 2D. (56)

En el estudio COURAGE, los pacientes con evidencia de isquemia miocárdica eran asignados a tratamiento médico óptimo contra angioplastia coronaria más tratamiento médico; después de 4,6 años no se encontraron diferencias entre ambos grupos en muerte o IAM y muerte, IAM o ACV. En el subgrupo de diabéticos (n = 766), los resultado fueron similares (HR = 0,99, IC 95% 0,73-1,32).

En el BARI 2D se incluyeron 2.368 pacientes diabéticos con EC, que fueron aleatorizados a revascularización más tratamiento médico intensivo contra tratamiento médico intensivo solo. Después de 5 años no se encontraron diferencias entre los dos grupos. La revascularización sistemática no parece mejorar el pronóstico de los pacientes diabéticos con EC cuando el control metabólico y los factores de riesgo cardiovascular no están adecuadamente controlados.

La detección de rutina de isquemia silente en pacientes diabéticos asintomáticos es costosa, trae aparejados un grupo de pacientes con pruebas positivas en los que su diagnóstico cambia a “diabéticos con EC” sin la posibilidad de tener un beneficio claro y, por otro lado, un grupo de pacientes con pruebas negativas en los que el tratamiento y el seguimiento se tornan más laxos.

Por lo tanto, en los pacientes diabéticos asintomáticos no debemos insistir en la detección de isquemia miocárdica silente, sino hacer hincapié en que reciban un tratamiento médico óptimo con un seguimiento adecuado para controlar todos sus factores de riesgo.

Se recomienda la realización de un examen cardiovascular completo en todo paciente diabético, con el objetivo de estratificar su riesgo global (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Los estudios funcionales de imágenes para detectar isquemia en el diabético asintomático podrían ser de utilidad, pero no hay evidencias que justifiquen su uso sistemático (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia C**).

Estatinas en pacientes diabéticos

Numerosos estudios (Tabla 1) demostraron los beneficios del tratamiento con estatinas en los pacientes diabéticos. La mayoría de los ensayos clínicos no tomaron a los pacientes con DM como una población individual, pero todos los subestudios mostraron una reducción del riesgo mayor que en los pacientes no diabéticos. Estos beneficios se mantienen luego de ajustar por sexo, edad, factores de riesgo y antecedente de ECV. (57-69)

El estudio HPS es el primero que toma a la población diabética separada de la general y muestra una reducción del 26% de los eventos cardiovasculares, aun en los pacientes sin un buen control de sus glucemias.

Estos beneficios se manifestaron en los ensayos realizados con todas las dosis utilizadas en los diferentes estudios y en forma independiente del tipo de estatina.

Si bien la DM es un equivalente a EC en la clasificación del ATP III NCTP, (70) la indicación de estatinas depende de la relación que tenga con el nivel de C-LDL y los objetivos a lograr (Tabla 2).

La asociación de estatinas con ezetimibe mostró una reducción de eventos cardiovasculares en poblaciones diabéticas con insuficiencia renal crónica (IRC) desde los primeros estadios de la insuficiencia renal hasta en los pacientes en diálisis. (71)

El tratamiento del C-noHDL debe ser un objetivo secundario luego de tratar a los pacientes con estatinas y lograr las metas para LDL; recién entonces se

Tabla 1. Reducción del RR para eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos tratados con estatinas

Estudio	Droga	N° pacientes	RR global	RR diabetes
Prevención primaria				
AFCAPS/TexCAPS	Lovastatina	239	37%	43% (ns)
Prevención secundaria				
CARE	Pravastatina	586	23%	25% (p = 0,05)
4S	Simvastatina	202	32%	55% (p = 0,002)
LIPID	Pravastatina	782	25%	19% (ns)
4S (Extended)	Simvastatina	483	32%	42% (p = 0,001)
LIPS	Fluvastatina	202	22%	47% (p = 0,04)
HPS	Simvastatina	5973	24%	26% (p < 0,00001)

Tabla 2. Reducción del C-LDL en pacientes con diabetes mellitus

Categoría de riesgo	Objetivo de C-LDL	Recomendación y nivel de evidencia
Pacientes diabéticos sin enfermedad ateromatosa	< 100 mg/dl Opcional < 70 mg/dl	I, A IIa, C
Pacientes diabéticos portadores de enfermedad arteromatosa	< 70 mg/dl	I, A

pueden agregar ácido nicotínico o fibratos para tratar el C-noHDL y/o reducir los triglicéridos.

En todos los grandes ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes con DM calificaban para ser medicados con estatinas. No existen evidencias para que toda la población con DM deba ser medicada con estatinas sin tener de referencia el C-LDL.

Síndromes coronarios agudos e hiperglucemia

La prevalencia de hiperglucemia en pacientes con enfermedades críticas y en especial con IAM es muy elevada ($\approx 40\%$) y por supuesto mucho más en pacientes diabéticos. En el contexto del IAM se produce una liberación masiva de catecolaminas, cortisol y glucagón, que disminuyen la sensibilidad a la insulina y activan la lipólisis con incremento de ácidos grasos e interferencia de la fosforilación oxidativa mitocondrial, que potencian la isquemia miocárdica. También hay evidencia de que la hiperglucemia ejerce un efecto proinflamatorio y protrombótico, mientras que la insulina tiene un efecto protector (antiinflamatorio). (72) En 2008, Kosiborod y colaboradores (73) publicaron un trabajo retrospectivo de grandes dimensiones en 16.871 pacientes con diagnóstico de IAM (troponina o CPK-MB elevada). La mortalidad se incrementó progresivamente en los subgrupos con mayor nivel de glucemia, la cual se constituyó en una variable pronóstica independiente (glucomarcador). La curva de mortalidad correlacionada con los niveles de glucemia adopta una forma de J, lo que quiere decir que la mortalidad es elevada tanto en pacientes con hipoglucemia (< 70 mg/dl) como con hiperglucemia (> 130 mg/dl). La hipoglucemia es riesgosa especialmente en el contexto del IAM, y rara vez es espontánea, ya que la mayoría de las veces se debe probablemente al tratamiento insulínico. La mayor mortalidad asociada con la hiperglucemia no significa que ésta sea la causa y, como veremos más adelante, los estudios controlados no han demostrado beneficio con el control estricto de la glucemia en diferentes contextos. (45)

Los estudios aleatorizados de los que disponemos para establecer recomendaciones para este Consenso son: diabéticos con IAM, enfermos críticos que ingresan a terapia intensiva e IAM; en los dos primeros se trata de lograr un control estricto de la glucemia en tanto que en el último se utiliza la solución polarizante.

La prevalencia de DM en pacientes con IAM es de alrededor del 20% asociada con mortalidad elevada (17%), (74) debido en parte a la carga aterosclerótica, comorbilidades asociadas y en parte al desequilibrio metabólico por déficit de insulina. En base a estos hallazgos se evaluó en pacientes diabéticos con IAM la hipótesis de que el tratamiento intensivo de la glucemia con infusión de insulina reduce la mortalidad y las complicaciones. Los ensayos iniciales fueron alentadores; el estudio sueco DIGAMI (75) evaluó en forma aleatorizada y con grupo control 620 pacientes con infarto, diabéticos o con glucemia mayor de 200 mg/dl al ingreso; el brazo intensivo se trataba con in-

ulina intravenosa en goteo manejado con un protocolo estricto hasta llegar a una glucemia de 70 mg/dl y el otro con tratamiento convencional. Los pacientes partieron de una glucemia promedio muy elevada, 280 mg/dl, y luego de 24 horas de tratamiento el grupo intensivo presentó una reducción estadísticamente significativa (170 mg/dl *vs.* 211 mg/dl), que se consolidó al alta (147 mg/dl *vs.* 162 mg/dl); asimismo, la incidencia de hipoglucemias también fue muy elevada (15% *vs.* 0%; $p < 0,0001$). Los pacientes tratados con infusión tuvieron mayor sobrevida intrahospitalaria y a los 3 meses, pero sólo fue estadísticamente significativa en el primer año (18,6% *vs.* 26,1%; $p = 0,02$). En 2005 se publicó el estudio DIGAMI 2 (76) con 1.253 pacientes divididos en tres grupos: infusión de insulina e insulina subcutánea, infusión de insulina y tratamiento estándar de la glucemia y de acuerdo con el centro. El seguimiento a 2 años no demostró reducción de la mortalidad entre los grupos. El estudio se suspendió por la lenta inclusión de pacientes. El análisis multivariado confirmó que un incremento de la glucemia de 55 mg/dl sobre el valor normal incrementa el riesgo de muerte en un 20%.

En 2001, Van den Berghe y colaboradores (77) cambiaron el tratamiento de la hiperglucemia en las terapias intensivas, dado que demostraron que el tratamiento intensivo con insulina intravenosa en pacientes posquirúrgicos e independientemente de que el paciente fuera diabético o no reducía la mortalidad en un 34% a los 12 meses (8% a 4,6%; $p < 0,04$). El estudio fue aleatorizado y controlado en 1.548 pacientes que ingresaron con glucemias superiores a 215 mg/dl; en el tratamiento intensivo, el objetivo fue lograr la normalización de la glucemia entre 80 y 110 mg/dl *versus* un tratamiento convencional manteniendo la glucemia entre 180 y 200 mg/dl. Los pacientes con tratamiento intensivo tuvieron la mitad de episodios de sepsis y falla multiorgánica durante la internación. La incidencia de hipoglucemias en el grupo intensivo fue del 5% *versus* el 0,8%. En 2006, en un nuevo estudio Van den Berghe y colaboradores, (78) con 1.200 pacientes, se evaluó en forma prospectiva y aleatorizada el tratamiento intensivo con insulina en los que ingresan a cuidados intensivos por patologías que necesitan tratamiento médico; se incluyeron sólo aquellos en los que *a priori* se presumía que debían permanecer internados 3 o más días. El resultado promedio de las glucemias fue de 111 mg/dl \pm 29 mg/dl *versus* 153 \pm 31 mg/dl entre el tratamiento intensivo y el convencional, respectivamente. Permanecieron internados 3 o más días en la UTI 767 (64%) pacientes. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de tratamiento intensivo fue muy elevada (18,7% *vs.* 3,1%; $p < 0,001$). La reducción de mortalidad en el grupo intensivo no fue significativa (37,3% *vs.* 40%). El análisis de subgrupos mostró que los pacientes internados menos de 3 días tenían mayor mortalidad con el tratamiento intensivo que los pacientes internados por un lapso de tiempo mayor. En 2009, el estudio NICE-SUGAR, (79) aleatorizado, multicéntrico en 6.104 pacientes que ingresan a terapia intensiva, el punto

final primario fue evaluar la mortalidad a los 90 días con tratamiento intensivo con insulina para mantener la glucemia entre 81 y 108 mg/dl o convencional para lograr una glucemia entre 108 y 144 mg/dl; el objetivo del control estricto de la glucemia se logró con el 97% de utilización de insulina *versus* el 69% con un control menos estricto de la glucemia ($p < 0,001$). Los objetivos del tratamiento se lograron en cada grupo (115 mg/dl *vs.* 144 mg/dl; $p < 0,001$). A los 90 días, el grupo con tratamiento intensivo tuvo mayor mortalidad, una diferencia absoluta de 2,6%, 26 muertes cada 1.000 pacientes tratados (27,5% *vs.* 24,9%, *odds ratio* ajustado 1,14 e IC 95% 1,01-1,29; $p < 0,04$); tampoco se observó beneficio en el subgrupo ($\approx 20\%$) de pacientes diabéticos (OR 1,21, IC 95% 0,95-1,55). El análisis de las causas de muerte demostró que en el grupo intensivo fue más frecuente la de origen cardiovascular, una diferencia absoluta del 5,8%, 58 muertes cada 1.000 pacientes tratados (41,6% *vs.* 35,8%; $p < 0,02$). La incidencia de hipoglucemia (≤ 40 mg/dl) también fue mucho mayor (6,8% *vs.* 0,5%, OR 14,7, IC 95% 9,0-25,9; $p < 0,001$), pero no se comunicaron efectos adversos a largo plazo; sin embargo, no se pueden descartar el efecto a corto plazo y la relación entre hipoglucemia y muertes cardiovasculares. Otro aspecto interesante del estudio es que, a diferencia del trabajo de Van den Berghe y colaboradores, no había un criterio de glucemia para inclusión, pero dada la alta utilización de insulina se puede deducir que la prevalencia de hiperglucemia en pacientes críticos confirma que es un hecho muy frecuente. En la actualidad la mayoría de las terapias han optado por mantener una glucemia en valores intermedios (≈ 150 mg/dl), pero sin evidencia firme sobre su papel en la sobrevida.

La infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK), la solución polarizante de Sodi Pallares, se ha propuesto como tratamiento de la coronariopatía aun antes de la creación de la unidad coronaria, y la evaluación en ensayos de pequeñas dimensiones fue favorable. (80) Sin embargo, la evaluación prospectiva de la infusión de GIK en el análisis conjunto de los estudios CREATE-ECLA y OASIS 6 (81, 82) no confirmó el beneficio de los ensayos pequeños. El estudio CREATE-ECLA incluyó 20.201 pacientes y OASIS 6 2.748 pacientes con IAM dentro de las 12 horas de evolución, asignados a un grupo control o a la infusión de GIK. No hubo diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. La diferencia en los resultados observados entre el metaanálisis de varios estudios pequeños y un gran estudio aleatorizado es un hecho no poco frecuente dado por sesgos de publicación, limitaciones metodológicas o seguimiento inadecuado que, entre otros factores, pueden ser la explicación de estos resultados paradójicos. (83)

Resumen de la evidencia

Mantener un control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos con IAM no ha demostrado un beneficio concluyente; en pacientes críticos puede ser perjudicial y el tratamiento con la solución GIK tampoco mostró

beneficio. No hay dudas de que la glucemia es un marcador de riesgo, pero no hay estudios comparativos con los marcadores convencionales. Hay acuerdo en tratar de mantener una glucemia normal-alta (la mejor sobrevida en la curva glucemia-mortalidad ≈ 140 mg/dl) y utilizar una infusión intravenosa (100 ml de solución fisiológica + 100 UI de insulina) de entre 0,5 y 2 ml/hora con control horario de la glucemia para evitar la hipoglucemia.

Recomendación actual de guías internacionales y reunión de expertos nacionales

La nueva actualización de recomendaciones del ACC/AHA 2009 (84) para pacientes con IAM y elevación del ST e hiperglucemia considera que en la actualidad no hay acuerdo para el control estricto de la glucemia con infusión de insulina en pacientes con IAM complicado (clase I B, año 2004) y pasa a clase IIa B y recomienda niveles de glucemia menores de 180 mg/dl evitando la hipoglucemia para pacientes con IAM complicado o no complicado. En forma expresa el documento no puede establecer un límite mínimo de glucemia dado que no se conoce cuál es el mejor valor en términos de riesgo/beneficio.

La recomendación surgida de una reunión reciente de expertos nacionales convocados por el Consejo de Emergencias Cardiovasculares de la Sociedad Argentina de Cardiología (85) es el tratamiento de la hiperglucemia cuando se encuentra en valores por encima de 180 mg/dl con infusión de insulina intravenosa.

Se recomienda el tratamiento con insulina en pacientes diabéticos durante la internación por un síndrome coronario agudo, con glucemia ≥ 180 mg/dl confirmada por dos muestras de sangre (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Mantener la glucemia en valores cercanos a 140 mg/dl (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Se recomienda el tratamiento con algoritmos que contemplen la infusión intravenosa de insulina (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Se debe identificar a los pacientes con diabetes (HbA1c) y continuar el tratamiento al alta (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

No se debe retrasar el tratamiento de reperfusión por enfocar el tratamiento de la hiperglucemia (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Bibliografía

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
2. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-9.
3. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.

4. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
5. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
6. Biondi-Zoccai G, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci L. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1071-7.
7. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-74.
8. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, van der Loo B, Bachschmid M, Ullrich V, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation* 2003;107:1017-23.
9. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycaemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695-701.
10. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991;87:1643-8.
11. Di Carli M, James Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-93.
12. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.
13. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Nolan R, Pittenger GL. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476-85.
14. Assert R, Scherk G, Bumbure A, Pirags V, Schatz H, Pfeiffer AF. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia* 2001;44:188-95.
15. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979;59:8-13.
16. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
18. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577-83.
19. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: Does the clock for CHD start ticking before the onset of clinical diabetes. *JAMA* 1990;263:2893-98.
20. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583-612.
21. The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 1993;11:319-25.
22. Haffner SM, Lehto S, Rönemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
23. Schramm T, Gislason G, Køber L, Rasmussen S, Rasmussen J, Abildstrøm S, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008;117:1945-54.
24. Selvin E, Steffes M, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:80.
25. Goraya T, Leibson C, Palumbo P, Weston S, Killian J, Pfeifer E, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946-53.
26. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
27. Cho E, Rimm E, Stampfer M, Willett W, Hu F. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:954-60.
28. Mathew V, Frye RL, Lennon R, Barsness GW, Holmes DR Jr. Comparison of survival after successful percutaneous coronary intervention of patients with diabetes mellitus receiving insulin versus those receiving only diet and/or oral hypoglycemic agents. *Circulation* 2004;109:476-80.
29. Calafiore AM, Di Mauro M, Di Giammarco G, Contini M, Vitolla G, Iacò AL, et al. Effect of diabetes on early and late survival after isolated first coronary bypass surgery in multivessel disease. *Am J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:144-54.
30. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1392-9.
31. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
32. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist V. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304-9.
33. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complication trials. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
34. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
35. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type I diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
36. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970;19(Suppl 2):747-830.
37. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181-8.
38. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
39. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
40. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998;317:703-13.
41. UK Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of both macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998;317:713-20.
42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

43. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
44. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
45. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
46. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Netherrcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
47. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1134-46.
48. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD) group: Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
49. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2231-9.
50. Puel J, Valensi P, Vanzetto G, Lassmann-Vague V, Monin JL, Moulin P, et al. Identification of myocardial ischemia in the diabetic patient. Joint ALFEDIAM and SFC recommendations. *Diabetes Metab* 2004;30:S3-S18.
51. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:43-9.
52. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663-9.
53. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *JAMA* 2009;301:1547-55.
54. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23-30.
55. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
56. The BARI 2D study group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.
57. 4S Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
58. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
59. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
60. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: executive summary. *Circulation* 2005;112:2735-52.
61. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
62. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1644-8.
63. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
64. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
65. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
66. Sabatine MS, Wiviott SD, Morrow DA, McCabe CH, Canon CP. High dose atorvastatin associated with worse glycemic control: a PROVE-IT TIMI 22 substudy. *Circulation* 2004;110(Suppl):S834.
67. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
68. Sheperd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, et al. For the Treating to New Targets Investigators group. The Treating to New Targets study (TNT). *Diabetes Care* 2006;29:1220-6.
69. Koren MJ, Hunninghake DB; ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: The ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
70. Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-97.
71. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
72. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99(Suppl):15-26.
73. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;117:1018-27.
74. Mauro V, Charask A, Gitelman P, Salzberg S, Bruno C, Prieto N y col. Investigadores del Consejo de Emergencias Cardiovasculares y Área de Investigación SAC 2000. Estudio comparativo de la evolución del infarto de miocardio en la Argentina. Conductas terapéuticas. *Rev Argent Cardiol* 2001;69:591-601.
75. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
76. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
77. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
78. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

79. NICE-SUGAR study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
80. Van den Berghe GH. Role of intravenous insulin therapy in critically ill patients. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl 2):17-20.
81. Yusuf S, Mehta SR, Díaz R, Paolasso E, Pais P, Xavier D, et al. Challenges in the conduct of large simple trials of important generic questions in resource-poor settings: The CREATE and ECLA trial program evaluating GIK (glucose, insulin and potassium) and low molecular weight heparin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:1068-78.
82. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2339-405.
83. Vignolo W, Layerle B, Mariani J, Sandoya S. Diabetes y enfermedad cardiovascular. En: Doval HC, Tajer CD. Evidencias en Cardiología VI. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. 6.ª ed. Cap 5. Buenos Aires: GEDIC; 2010.
84. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patient with ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guidelines and 2007 Focused Update). *JACC* 2009;54:2205-41.
85. Blanco P, Benzadón M, Cohen Arazi H, Duronto E, Higa C, González MA, Mele E. Hiperglucemia en el síndrome coronario agudo: informe científico multidisciplinario. *Medicina (B Aires)* (en prensa).

8. SEDENTARISMO

Coordinador: Dr. Roberto M. Peidro^{MTSAC}

Miembros: Dres. Graciela Brión^{MTSAC}, **Gustavo Castiello, Jorge Franchella, Sergio Mauro, Oscar Mendoza**

Introducción

El término sedentario proviene del latín *sedentarius*, de *sedere*, que significa estar sentado. En antropología se ha utilizado para describir la transición de una sociedad nómada a otra establecida en torno a un lugar o región determinada.

Desde el punto de vista médico, el sedentarismo puede definirse como el estilo de vida con poca actividad y movimiento. (1) La actividad física estuvo asociada con la salud de las personas desde tiempos remotos y su indicación por parte de médicos puede encontrarse en escritos de la antigüedad. A lo largo de la historia, la longevidad de ciertas poblaciones del planeta se fue relacionando con estilos de vida activos y alimentación adecuada.

Durante la segunda mitad del siglo XX, numerosas investigaciones han logrado demostrar lo que se sospechaba por datos de la observación diaria. En este sentido, las investigaciones de Jeremy Morris en trabajadores públicos de Londres constituyen un hito fundamental en la relación entre actividad física y salud cardiovascular. (2, 3) La cantidad de evidencia acumulada desde entonces demuestra una fuerte relación inversa entre actividad física laboral, recreativa y de

entrenamiento con mortalidad total y cardiovascular en individuos aparentemente sanos. (4-10)

Esta asociación inversa se mantiene en forma independiente de la presencia de otros factores de riesgo, que incluyen la genética. (11, 12).

En un metaanálisis que incluyó 54 investigaciones sobre ejercicio e incidencia de enfermedad coronaria realizado en 1987 por Powell se resaltaron las siguientes conclusiones: 1) el riesgo de desarrollar una enfermedad coronaria es, en promedio, del doble para los sujetos con un nivel bajo de ejercicio, 2) la mayoría de los estudios mostraron al sedentarismo como un factor independiente de otras variables de riesgo evaluadas, 3) en el 75% de los estudios se demostró una relación inversa entre intensidad de ejercicio y riesgo y 4) el efecto protector del ejercicio es similar cuando se compara la actividad recreativa con la laboral. (13) El estudio caso-control INTERHEART, realizado en 52 países con 12.461 casos de infarto de miocardio y 14.637 controles, demostró el efecto protector de la actividad física regular para el desarrollo de infarto. (14)

En un seguimiento de 20 años de 7.142 hombres, Rosengren y colaboradores demostraron reducciones en el riesgo relativo de mortalidad total y cardiovascular del 28% y 30%, respectivamente, entre los hombres activos con respecto a los sedentarios. (15) Esta reducción fue independiente del resto de los factores de riesgo.

Los beneficios de la actividad física regular fueron demostrados en ambos sexos. En 72.488 enfermeras de 40 a 65 años, con un seguimiento de 8 años, se observó una reducción del riesgo de eventos coronarios del 35% en las mujeres activas con respecto a las sedentarias. (16) Kushi y colaboradores, en 40.417 mujeres posmenopáusicas, demostraron una relación inversa entre actividad física y mortalidad por todas las causas. (17)

Si bien la relación actividad física-mortalidad fue bien demostrada, aspectos relacionados con la intensidad, la frecuencia, la duración y el tipo de ejercicio sobre la reducción de riesgo deben estudiarse más. Diversos estudios concluyeron que las reducciones de la mortalidad se observaban con intensidades umbral de ejercicio de 5-6 MET (moderadas) y volúmenes que implicaban gastos energéticos de entre 1.000 y 2.000 kcal semanales. (18) El estudio de seguimiento de los profesionales de la salud (HPFS) incluyó 44.452 hombres y confirmó la relación inversa entre actividad física y riesgo de enfermedad coronaria. (19) El incremento en el volumen e intensidad de los esfuerzos (leve a moderado y moderado a alto) se relacionaron con mayor reducción de riesgo.

La capacidad funcional alcanzada en ergometría es un poderoso predictor de riesgo a largo plazo. La mortalidad disminuye el 13% por cada MET de incremento en la capacidad de ejercicio. (20)

Los datos surgidos de un metaanálisis de 26 estudios con 513.472 individuos y seguimientos de entre 4 y 25 años (20.666 eventos cardiovasculares) demostraron que los sujetos que refirieron que desarrollaban niveles altos de actividad física en su tiempo libre tenían una protec-

ción significativa contra la enfermedad coronaria (riesgo relativo 0,73). (21) Una reducción similar del riesgo mostraron aquellos con niveles moderados de ejercicio.

Con respecto a la intensidad, la duración, la frecuencia y el tipo de ejercicios programados, deben tenerse en cuenta las características individuales del sujeto.

Los consensos internacionales recomiendan ejercicios de intensidad moderada durante 30 minutos, de 5 a 7 días a la semana. (22-25) Las caminatas diarias a paso rápido pueden relacionarse, en líneas generales, con el concepto de “intensidad moderada”. Sin embargo, es necesario conocer la aptitud física del individuo para ajustar en forma más precisa esa intensidad, y los gustos personales para favorecer la adherencia. Es así que deportes recreativos como el ciclismo, el trote al aire libre o en cinta deslizante, remo, natación, deportes con pelota como fútbol, tenis, voleibol y basquetbol pueden ser recomendados.

Una forma de indicar actividad física a grandes poblaciones surge de la utilización de la fórmula 220 - edad como medida de frecuencia cardíaca máxima. Los ejercicios moderados implican alcanzar valores de frecuencia cardíaca de entre el 70% y el 85% del resultado de esta fórmula, mientras que los vigorosos se realizan superando el 85%. Sin embargo, es necesario aclarar que la estimación de la frecuencia cardíaca máxima por esta fórmula no es precisa. (26) Aun así, puede resultar útil y segura cuando se trata de indicaciones masivas para la población.

Gran parte de los estudios sobre niveles de actividad física se han obtenido a través de cuestionarios. Los más utilizados son el International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), que estima actividad física en términos de duración, frecuencia e intensidad. (27) Los niveles bajos se corresponden con gastos energéticos de 3,3 MET o menos (caminata normal), los moderados, de 4,4 MET (marcha más rápida) y niveles altos, de 8 MET, se relacionan con marchas vigorosas o trote.

Otro cuestionario muy utilizado es el de actividad física global (Global Physical Activity Questionnaire, GPAQ), que se validó en nueve países. (28)

Un concepto desarrollado en investigaciones recientes es el de “conducta sedentaria”. Se refiere al tiempo que el individuo pasa sin realizar actividad alguna, como el tiempo sentado en actividades laborales o tiempo libre. Este tipo de conducta fue evaluada mediante autorreferencia y por medio de acelerómetros, equipos que miden tiempo, volumen e intensidad de los movimientos.

Se ha observado que la conducta sedentaria puede influir sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular en forma independiente de los niveles de actividad física que se lleven a cabo. (29-31) Diferentes estudios han demostrado que tiene relación con parámetros objetivos de riesgo e inflamación, como la proteína C reactiva, el perímetro de la cintura, los niveles de HDL, la insulinemia y la glucemia en ayunas. (32) Resulta interesante destacar que las interrupciones frecuentes al tiempo que se pasa sentado se asocian con efectos

beneficiosos sobre la adiposidad y los niveles séricos de triglicéridos y de glucemia en ayunas. (33) Estas “interrupciones al tiempo sedentario” implican cualquier actividad que corte el tiempo que se pasa sentado y se sugiere recordar su indicación a las personas que realizan actividades laborales con largos tiempos de sedentarismo. (34)

Clasificaciones de los ejercicios (35)

Según el tipo de metabolismo energético muscular utilizado

Aeróbico: utiliza energía proveniente de hidratos de carbono, lípidos y proteínas a través del metabolismo aeróbico, mitocondrial. Los ejercicios de resistencia aeróbica involucran desplazamientos prolongados y de intensidad moderada (por debajo del umbral anaeróbico) tendientes a mejorar la aptitud cardiovascular. **Anaeróbico:** la energía para la contracción muscular se obtiene a partir del metabolismo de los fosfágenos (ATP y fosfocreatina) y la glucólisis anaeróbica. Incluye esfuerzos de intensidad alta con corta duración y fatiga precoz.

Para efectuar cualquier tipo de ejercicios, el organismo utiliza energía proveniente de ambos metabolismos. La intensidad y la duración de los esfuerzos llevarán a la utilización en mayor o menor medida de cada uno de ellos.

Según el tipo y la forma de las contracciones musculares

Isotónico o dinámico: contracciones musculares concéntricas y excéntricas con movimientos articulares (p. ej., caminatas, trotes, ciclismo). Sobre el corazón predomina la sobrecarga de volumen con aumentos de la frecuencia cardíaca y, en menor medida, de la presión arterial.

Isométrico o estático: implica contracciones musculares sin movimiento articular (mantener un peso en altura). Genera sobrecarga de presión sobre el músculo cardíaco con menor aumento de la frecuencia cardíaca y mayor aumento de la presión arterial.

En la vida diaria se desarrollan, en forma combinada, ambos tipos de ejercicios.

Según la intensidad

Leves: menor del 60% del consumo de oxígeno (VO_2) máximo individual (intensidad relativa) o menor de 4 MET (intensidad absoluta).

Moderados: entre el 60% y el 80% del VO_2 máximo o entre 4 y 6 MET.

Vigorosos: mayor del 80% del VO_2 máximo o superior a 6 MET.

La intensidad debería considerarse siempre en forma individual, ya que en términos absolutos puede haber diferencias según edad, sexo y aptitud física. También es posible utilizar porcentajes de la frecuencia cardíaca máxima individual para definir la intensidad del esfuerzo.

En los ejercicios **continuos** existen movimientos uniformes, con niveles similares de intensidad, que persisten en el tiempo programado. Los ejercicios **intervalados** implican cambios de intensidad realizados de manera regular y en los **intermitentes** la intensidad se modifica en forma irregular.

Los ejercicios de **sobrecarga muscular (resistencia a la fuerza)** son los que se realizan contra una resistencia. Tienen como objetivo mejorar, restaurar o mantener la fuerza y/o resistencia musculares. Pueden llevar a la hipertrofia localizada de músculos cuando se efectúan con cargas elevadas.

Los ejercicios de **elongación** involucran estiramientos musculares y movimientos articulares. Tienden a preservar y mejorar los rangos de movilidad articular. También se utilizan como parte de la “entrada en calor” y “vuelta a la calma”.

Se recomienda realizar actividad física programada y regular de intensidad moderada (de acuerdo con el perfil individual de la persona) para individuos sin antecedentes cardiovasculares para promoción de la salud y prevención de eventos coronarios y muerte (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Se recomienda realizar ejercicios de intensidad moderada 30 minutos por día, 4 o más días por semana, o ejercicios de intensidad alta 20 minutos por día, 3 días por semana, para individuos sin antecedentes cardiovasculares para promoción de la salud y prevención de eventos coronarios y muerte (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Se recomienda la combinación de ejercicios de intensidad moderada y alta en cada sesión y ejercicios de sobrecarga muscular dos veces por semana para individuos sin antecedentes cardiovasculares para promoción de la salud y prevención de eventos coronarios y muerte (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

Efectos del ejercicio físico regular que promueven la prevención de la enfermedad aterosclerótica

Los efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre la salud cardiovascular se desarrollan a partir de sus acciones sobre los factores de riesgo y el endotelio.

Ejercicio y endotelio

El endotelio está posicionado para responder a los cambios hemodinámicos y mantener la homeostasis sanguínea. El óxido nítrico (NO) es el más importante y mejor caracterizado mediador del endotelio, y su función vasodilatadora intrínseca se usa como índice de la función endotelial. (36)

Se ha observado, tanto en jóvenes sedentarios como en los entrenados, que una sesión única de ejercicio físico (5 series de 5 minutos de trote al 90% $VO_{2máx}$) es suficiente para provocar un incremento significativo de la vasodilatación mediada por el flujo y de la biodisponibilidad de NO durante las 48 horas después de finalizado el esfuerzo.

A su vez, la realización de actividad física durante tiempos prolongados produce una regulación positiva de la bioactividad del NO. (37)

El incremento de la presión de rozamiento, generada por el aumento del flujo sanguíneo, es un potente estímulo para la producción de NO y los cambios hemodinámicos que ocurren durante el ejercicio pueden, por lo tanto, proveer un estímulo para el mejoramiento de la función endotelial.

La reducción en la bioactividad y/o la biodisponibilidad del NO se ha relacionado con deterioro de la función endotelial en pacientes con diferentes factores de riesgo cardiovascular. El estrés oxidativo es la condición común capaz de explicar este deterioro de la función vascular mediado por alteraciones en el sistema del NO. Durante el desequilibrio redox, el anión superóxido reacciona rápidamente con el NO inactivándolo y reduciendo la capacidad vasodilatadora del endotelio. (38)

El entrenamiento físico activa la función vasodilatadora dependiente del endotelio, no sólo como un fenómeno localizado en el grupo vascular activo, sino también como una respuesta sistémica. Estas adaptaciones fisiológicas en todo el sistema cardiovascular mejoran el estado físico, el tono autonómico, la coagulación sanguínea y tienen efecto antiinflamatorio. Es posible asociar todo esto con mejoría de la salud vascular y con reducción de eventos cardiovasculares.

Clarkson y colaboradores observaron un incremento significativo de la vasodilatación dependiente del endotelio en la arteria braquial de individuos jóvenes y saludables tras realizar un programa de 10 semanas de entrenamiento de intensidad moderada que incluyó ejercicios aeróbicos (4,8 km de trote por día) y anaeróbicos (ejercicios de fuerza del hemicuerpo superior). (39) Esta observación en una población saludable fue reforzada posteriormente por el hallazgo de una mayor vasodilatación mediada por el endotelio en adultos mayores (de entre 61 y 83 años) con un nivel alto de entrenamiento físico ($> 40 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de $VO_{2máx}$) en relación con sus pares sedentarios ($\leq 27 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ de $VO_{2máx}$). (40)

Los efectos antiinflamatorios fueron demostrados en varias investigaciones. Se observaron reducciones del 58% en la producción de citocinas aterogénicas (IFN-g, TNF-a) y un 35,9% de incremento en la producción de citocinas ateroprotectoras como interleucinas 4 y 10 y factor transformador de crecimiento beta en individuos que se incluyeron en planes de ejercicios de intensidad moderada/alta. (41) A esto se agregó una reducción del 35% en los niveles séricos de proteína C reactiva.

En adultos mayores pudieron demostrarse efectos antiinflamatorios del entrenamiento aeróbico de 12 semanas a través de la disminución en los monocitos CD14+CD16+, fuertes productores de proteínas inflamatorias. (42) Además, el ejercicio físico promovió un incremento de células progenitoras circulantes, efecto observado en poblaciones sanas, con enfermedad coronaria estable e insuficiencia cardíaca. (43)

Ejercicio y telómeros

Numerosas y recientes investigaciones ligaron a la actividad física de intensidad moderada con la disminución del acortamiento de la longitud de los telómeros. (44, 45)

Los telómeros son secuencias repetidas de ADN que están en los extremos de los cromosomas y los protegen del daño producido durante la replicación celular. El acortamiento de los telómeros está ligado al envejecimiento y a varias enfermedades degenerativas. El entrenamiento de intensidad moderada podría ser de una potente influencia positiva para la biología de los telómeros y ejercería una protección contra su acortamiento. (46)

Si bien los mecanismos exactos por los cuales el ejercicio físico actúa sobre los telómeros serían múltiples y todavía no bien identificados, la protección contra el acortamiento estaría relacionada con la capacidad antioxidante y antiinflamatoria del entrenamiento físico crónico. (47, 48)

Las acciones sobre los telómeros podrían explicar muchas de las evidencias epidemiológicas que relacionan el ejercicio con la longevidad, el retraso del envejecimiento y la protección contra el desarrollo de enfermedades crónicas como la cardiovascular. Estas relaciones entre biología de los telómeros y actividad física abren un amplio y promisorio campo de investigación. (49)

Ejercicio en la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo aterogénicos

Ejercicio y diabetes

El ejercicio físico promueve incrementos en el consumo de glucosa a nivel muscular con mayor liberación de hidratos de carbono para combustible a medida que se incrementa su intensidad.

El consumo de glucosa sanguínea, estimulada por insulina en el músculo esquelético, predomina en reposo y está deteriorado en la diabetes tipo 2. La actividad muscular aumenta el transporte de glucosa plasmática por vía de un mecanismo aditivo, no perjudicado por la resistencia de insulina. (50)

Por otra parte, se ha demostrado una aceleración en el transporte intracelular de glucosa a partir del incremento de la actividad de sus transportadores específicos (glut 4). A mayor intensidad de ejercicio se observa mayor depleción de glucógeno muscular. Este efecto mantiene elevada durante más tiempo la sensibilidad a la insulina.

Evidencias experimentales en ratas insulinoresistentes sometidas a 4 semanas de entrenamiento mostraron disminución de los niveles de leptina y de TNF- α , ambos mediadores de la resistencia a la insulina en obesos. (51)

Se han observado reducciones de hasta el 35% en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en personas activas. (52, 53) Se ha observado además disminución en la aparición de complicaciones de la diabetes en pacientes sometidos a planes de ejercicios físicos. (54, 55)

Los ejercicios programados forman parte de la estrategia terapéutica para el control de la glucemia y la prevención en la aparición de diabetes tipo 2. (56)

En un metaanálisis reciente de Chudyk y Petrella sobre 37 investigaciones que evaluaron ejercicio aeróbico solo y asociado con los de sobrecarga muscular pudo observarse la reducción de los niveles de glucemia y de hemoglobina glicosilada. El ejercicio también estuvo asociado con un control mejor de triglicéridos, de la circunferencia de la cintura y de la presión sistólica en pacientes con diabetes tipo 2. (57)

Los estudios y guías más importantes sugieren la realización de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada a intensa al menos 150 minutos por semana con la finalidad de prevenir o retardar la aparición de diabetes tipo 2. Programas similares deberían instituirse como herramienta terapéutica en el paciente diabético. (50, 58)

Se recomienda la indicación de ejercicios aeróbicos de intensidad moderada realizados 3 o más días por semana durante 30 o más minutos diarios como prevención para la aparición de diabetes tipo 2 en adultos con riesgo alto de padecerla y como herramienta terapéutica en pacientes ya diagnosticados (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Se recomienda la indicación de ejercicios aeróbicos de intensidad alta en sujetos activos sin evidencias de enfermedad cardiovascular realizados 3 días por semana como prevención para la aparición de diabetes tipo 2 y como herramienta terapéutica en pacientes ya diagnosticados (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

Ejercicio y lípidos

El ejercicio actúa sobre el metabolismo lipídico a través de sus acciones sobre las enzimas que intervienen en este proceso. El entrenamiento físico incrementa la lipoproteinlipasa por disminución de la estimulación simpática en reposo y aumentos de la sensibilidad a la insulina, generando un descenso en los niveles de triglicéridos. Esta enzima ligada al endotelio actúa en la lipólisis del centro lipídico de los quilomicrones, rico en triglicéridos. También se demostraron descensos en la lipasa hepática, que estuvieron asociados con reducciones en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y cambios en las subfracciones de lipoproteína de alta densidad (HDL), específicamente en el pasaje de HDL2 a HDL3. (59) La actividad física produce incrementos de la actividad de la lecitín-colesterol-acil-transferasa, que interviene en la esterificación del colesterol libre de la subfracción HDL3 con incrementos en HDL2, de acción ateroprotectora. Estudios multicéntricos y aleatorizados en sujetos con sobrepeso y obesidad demostraron reducciones en triglicéridos y aumentos en HDL que ocurren rápidamente después del ejercicio. (60) Los efectos sobre las HDL se lograron con volúmenes e intensidades altas, mientras que entrenamientos de intensidad baja pueden ser suficientes para disminuir los triglicéridos. Se demostraron efectos beneficiosos

de programas de ejercicios aeróbicos sobre el tamaño de las partículas de LDL y HDL, así como aumentos en la adiponectina con disminución de las LDL y las VLDL. (61)

En individuos obesos fue posible demostrar aumentos en el colesterol contenido en las HDL (C-HDL) del 8,4% y reducciones en triglicéridos del 16% con ejercicios aeróbicos durante 50 minutos realizados 3 a 5 días por semana. (62) El ejercicio puede promover aumentos en la subfracción HDL2, asociados con mayor protección contra la aterosclerosis.

Un interesante estudio en peregrinos de 40 a 70 años que recorrieron 23 km por día durante 12 días demostró incrementos del 15% en el C-HDL y reducciones del 17% en las LDL. Estos beneficios se perdieron 2 meses después de la peregrinación. (63)

Los beneficios del entrenamiento con actividades aeróbicas de intensidad moderada también se observaron en mujeres mayores. (64, 65)

A mayor volumen e intensidad de esfuerzos, mayores son los resultados en el control de lípidos plasmáticos. Los beneficios se observan con gastos calóricos semanales de entre 1.200 y 2.200 kcal. Estos volúmenes e intensidades podrían alcanzarse con caminatas rápidas (o trote) de 24 a 32 km semanales. Los efectos sobre el colesterol total y las LDL son menores, aunque podrían lograrse con volúmenes e intensidades mayores de entrenamiento asociados con ejercicios de sobrecarga muscular. (66-68)

Las recomendaciones que se detallan están referidas a los mayores beneficios demostrados. Cabe destacar que la vida activa con actividad física diaria, aun de intensidad baja, es beneficiosa para la salud cardiovascular.

Se recomienda la realización de ejercicios físicos de intensidad moderada a alta, con predominio aeróbico, 30 o más minutos por sesión, 4 o más días por semana junto con pautas de alimentación saludables, dirigidos al tratamiento de alteraciones en el perfil lipídico, asociados o no con terapéutica farmacológica (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Se recomienda la realización de ejercicios físicos de intensidad leve, con predominio aeróbico, 30 o más minutos por sesión, 4 o más días por semana, junto con pautas de alimentación saludables, dirigidos al tratamiento de alteraciones en el perfil lipídico, asociados o no con terapéutica farmacológica (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

Ejercicio e hipertensión arterial

Estudios aleatorizados y controlados demostraron descensos significativos de la presión arterial con la adherencia a planes de ejercicio físico. (69, 70) También hay clara evidencia de que en sujetos normotensos que realizan actividad física de manera regular el riesgo de desarrollar hipertensión arterial (HTA) disminuye entre el 35% y el 70%. (71) El nivel de aptitud física está relacionado en forma inversa con la incidencia de HTA en reposo y como respuesta al ejercicio. (72)

Algunas de las modificaciones que el ejercicio dinámico provoca sobre el organismo relacionadas con el control de la HTA son:

- Disminución de las resistencias periféricas.
- Descenso de la actividad simpática y aumento del tono vagal.
- Niveles menores de catecolaminas plasmáticas en reposo y en respuesta a ejercicios submáximos.
- Mejoría de la función endotelial.
- Disminución de las respuestas a los vasoconstrictores endotelina 1 y noradrenalina.

La Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Medicina del Deporte consideran que los ejercicios de sobrecarga muscular, dentro de un plan combinado con ejercicios aeróbicos, son útiles y seguros para el paciente con HTA. (73) Recomiendan cargas inferiores al 40% de la tolerada en una repetición máxima.

Investigaciones recientes demostraron mayores beneficios en el descenso de la presión arterial con entrenamientos de tipo intervalado con intensidades mayores (90% de la frecuencia cardíaca máxima). (74)

También se demostraron mejoras en el control de la presión arterial mediante planes de ejercicios aeróbicos en pacientes con tratamiento farmacológico y alteraciones de la relajación ventricular. (75)

En un estudio aleatorizado que incluyó 357 hombres hipertensos se demostraron reducciones de la presión arterial con planes de ejercicios continuos e intervalados con intensidades correspondientes a frecuencias cardíacas del 60% al 79% de la máxima en ergometría (ejercicios moderados). (76)

Las guías del programa canadiense para el tratamiento de la HTA recomiendan la realización de ejercicios físicos de intensidad moderada 4 a 7 veces por semana como medida terapéutica y preventiva para el desarrollo de HTA. (77)

Se recomiendan ejercicios aeróbicos de intensidad moderada (por debajo del 80% del VO_{2max}), 30 o más minutos por sesión, con una frecuencia de 4 a 7 veces por semana en pacientes con HTA leve y moderada, como estrategia de prevención y tratamiento de la HTA (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Se recomiendan ejercicios aeróbicos de intensidad moderada (por debajo del 80% del VO_{2max}), 30 o más minutos por sesión, con una frecuencia de 4 a 7 veces por semana, para prevención de aparición de HTA en pacientes sin HTA demostrada y antecedentes familiares de HTA (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Se recomiendan ejercicios aeróbicos de intensidad moderada (por debajo del 80% del VO_{2max}), 30 o más minutos por sesión, con una frecuencia de 4 a 7 veces por semana en individuos normotensos en reposo con incremento exagerado de la presión arterial al ejercicio para prevención de la HTA (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Se recomiendan ejercicios de sobrecarga muscular de intensidad moderada (menos del 40% de la carga máxima tolerada) como componentes de un plan

de acondicionamiento físico que además contemple ejercicios aeróbicos como estrategia de prevención y tratamiento de la HTA (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Se recomiendan ejercicios de intensidad alta, por encima del 80% del $VO_{2\max}$, como estrategia de prevención y tratamiento de la HTA (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia B**).

Se recomiendan ejercicios de intensidad alta sin supervisión en individuos con cifras de presión arterial que motiven la detención del esfuerzo en una prueba ergométrica (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia C**).

Ejercicio y síndrome metabólico

Numerosos estudios han demostrado una relación inversa entre aptitud física y presencia de componentes del síndrome metabólico. (78-81) Sobre 8.570 hombres de entre 20 y 75 años se detectaron incrementos del riesgo relativo del 60% al 85% para desarrollo del síndrome metabólico en los individuos con baja capacidad funcional y escasa fuerza muscular. (82)

Al medir el nivel de sedentarismo a través de acelerómetros se observó una fuerte asociación entre inactividad física y prevalencia de síndrome metabólico a largo plazo. (83) También fue posible demostrar los beneficios de los programas de ejercicios aeróbicos asociados con los de sobrecarga muscular en poblaciones de adolescentes obesos. (84)

En pacientes con riesgo elevado para el desarrollo de diabetes se ha demostrado que los programas de ejercicio aeróbico de intensidad moderada/alta asociado con ejercicios de sobrecarga muscular disminuyeron la probabilidad de desarrollo de síndrome metabólico e incrementaron la posibilidad de su resolución cuando estuvo presente. (85)

Se recomienda la realización de ejercicios físicos aeróbicos de intensidad moderada, 30 o más minutos por sesión, 4 o más días por semana asociados con actividades de sobrecarga muscular 2 días por semana en pacientes con síndrome metabólico para colaborar en su resolución (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Se recomienda la realización de ejercicios físicos aeróbicos de intensidad y duración bajas en pacientes con síndrome metabólico para colaborar en su resolución (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia C**).

Ejercicio y obesidad

El ejercicio ayuda al descenso del peso corporal, así como a la reducción del porcentaje de grasa con aumentos o mantenimiento de la masa magra.

La frecuencia y la duración de las sesiones de ejercicio están relacionadas con el proceso de modificación de la composición corporal y su mantenimiento en el tiempo. El entrenamiento no sólo incrementa el gasto calórico, sino que facilita la movilización del tejido graso y su consumo como fuente de energía. Sin embargo,

la actividad física para la pérdida de peso debe estar asociada con pautas de alimentación adecuadas, con reducción de la ingesta calórica. El ejercicio se asocia con mejoras en el perfil de riesgo cardiovascular aunque no se produzcan descensos significativos de peso. (86)

Las evidencias disponibles sostienen que los ejercicios físicos de intensidad moderada de un volumen de 150 a 250 minutos por semana son efectivos para prevenir el aumento de peso, pero tendrían poca efectividad para disminuir el sobrepeso actual a menos que se asocien con una restricción calórica moderada a alta en la dieta. Volúmenes mayores de actividad física (superiores a 250 minutos por semana) se asociaron con pérdidas de peso significativas. No hay evidencias surgidas de estudios controlados y aleatorizados con elevada cantidad de sujetos que demuestren que el ejercicio físico pueda prevenir el aumento de peso después de haberlo perdido. Sin embargo, la asociación de ejercicios de sobrecarga muscular con los aeróbicos y dinámicos podrían generar pérdidas de masa grasa y aumentos de masa magra, que se asocian con reducciones en el riesgo para la salud.

Los individuos obesos que realizan actividad física tienen una morbimortalidad un 30% menor con respecto a sus pares sedentarios y al comparar obesos entrenados con sedentarios delgados, esta relación se mantiene. (87)

En un seguimiento de 10 años de 26.000 hombres del Aerobics Center Longitudinal Study pudo comprobarse que los obesos con mayor capacidad de ejercicio tuvieron la mitad de mortalidad que los sujetos con peso normal y sedentarios. (88)

El tipo, la intensidad, la duración, la frecuencia y el volumen del ejercicio empleados deben adecuarse a la aptitud física del sujeto. Se prefieren los ejercicios prolongados y de intensidad moderada, aunque es necesario iniciar los planes con intensidades leves y progresiones acordes a los resultados que se vayan obteniendo. La obesidad puede generar alteraciones en el aparato locomotor que dificultan el desarrollo de los programas. En muchos casos se hace necesario indicar ejercicios con menor impacto, como la bicicleta fija o las actividades acuáticas.

Los ejercicios de elección son los dinámicos que emplean amplios territorios musculares y se realizan con metabolismo predominantemente aeróbico. Está indicada la asociación con ejercicios de sobrecarga muscular, ya que el músculo es un tejido metabólicamente más activo que las grasas. La masa muscular promueve un gasto calórico mayor en reposo que colabora con el sostenimiento de la pérdida de peso. El gusto personal y la tolerancia adecuada son factores fundamentales para incrementar la adhesión a los programas propuestos. (89)

Se recomienda la realización de ejercicios físicos dinámicos de intensidad moderada y volúmenes elevados (superiores a 250 minutos/semana) asociados con restricción calórica para pérdida de peso (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Se recomienda la realización de ejercicios físicos dinámicos de intensidad moderada y volúmenes elevados para prevención de enfermedad coronaria en pacientes obesos (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Se recomiendan ejercicios físicos dinámicos de intensidad moderada y volúmenes elevados asociados con ejercicios de sobrecarga muscular (carga moderada) con la finalidad de mantener la pérdida de peso (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C**).

Ejercicio y factores psicosociales

El ejercicio físico dirigido a paliar los efectos de los factores de riesgo psicosociales cumple un papel importante. La sensación de bienestar que acompaña al desarrollo de la actividad física promueve efectos opuestos a los generados por estos factores. Varios estudios, algunos de ellos aleatorizados, pudieron demostrar disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria con niveles altos de estrés psicosocial sometidos a entrenamiento físico con respecto a los sedentarios. (90-92)

El entrenamiento físico constituye un elemento adicional a las psicoterapias específicas y los tratamientos farmacológicos necesarios. Al actuar sobre otros factores de riesgo y por sus acciones directas sobre el corazón y los vasos sanguíneos, el ejercicio regular puede contrarrestar, al menos en parte, los efectos nocivos del estrés sobre el aparato cardiovascular. (93)

La mayor información disponible acerca de los resultados de acciones terapéuticas sobre los aspectos psicosociales de la enfermedad coronaria está relacionada con la prevención secundaria.

Se recomienda el ejercicio físico para la reducción de los efectos de factores de riesgo psicosociales en pacientes con enfermedad coronaria (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Se recomienda el ejercicio físico como parte del tratamiento de factores de riesgo psicosociales en pacientes sin enfermedad coronaria (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia C**).

Ejercicio y tabaquismo

Estudios aleatorizados con escaso número de sujetos han demostrado que los programas de ejercicio de intensidad moderada/alta disminuyen las ansias de fumar en poblaciones que dejaron el hábito. (94) El ejercicio generaría hipoactivación de áreas cerebrales específicas relacionadas con la adicción.

La mayoría de los estudios observaron el efecto agudo del ejercicio en poblaciones jóvenes, aun de baja intensidad, sobre la necesidad de fumar en adictos crónicos. También se han demostrado efectos sobre incrementos de tiempos entre cada cigarrillo. (95, 96)

Se recomienda la realización de ejercicio físico de intensidad moderada/alta en jóvenes como parte del tratamiento de la adicción al tabaco (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Se recomienda el ejercicio físico de intensidad moderada/alta en poblaciones de adultos mayores como parte del tratamiento de la adicción al tabaco (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia C**).

Bibliografía

1. Ricciardi R. Sedentarism: a concept analysis. *Nurs Forum* 2005;40:79-87.
2. Morris J, Heady J, Raffle P, Roberts C, Parks J. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1111-20.
3. Morris J, Heady J, Raffle P. The physique of London busmen. *Lancet* 1956;2:569-70.
4. Katzmarzyk PT, Janssen I. The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Can J Appl Physiol* 2004;29:90-115.
5. Blair S, Kohl H, Paffenbarger R, Clark D, Cooper K, Gibbons L. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395-401.
6. Paffenbarger R. Physical activity and fatal heart attack: protection or selection? En: Amsterdam E, Wilmore J, de Maria A, editors. *Exercise in Cardiovascular Health and Disease*. New York, USA: Yorke Medical Books; 1977. p. 35-49.
7. Barengo NC, Hu G, Lakka TA, Pekkarinen H, Nissinen A, Tuomilehto J. Low physical activity as a predictor for total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women in Finland. *Eur Heart J* 2004;25:2204-11.
8. Church TS, Kampert JB, Gibbons LW, Barlow CE, Blair SN. Usefulness of cardiorespiratory fitness as a predictor of all-cause and cardiovascular disease mortality in men with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:651-6.
9. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Panagiotakos DB, Doumas M, Pittaras A. Exercise capacity and mortality in older men: a 20 years follow-up study. *Circulation* 2010;122:790-7.
10. Paffenbarger R, Hyde R, Wing A, Hsieh C. Physical activity, all-cause mortality and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986;314:605-13.
11. Kujala U, Kaprio S, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish Twin Cohort. *JAMA* 1998;279:440-4.
12. Kohl III H. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S472-S483.
13. Powell K, Thompson P, Caspersen C, Kendrick J. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Public Health* 1987;8:253-87.
14. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (The Interheart Study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
15. Rosengren A, Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and deaths from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20 year follow up of the primary prevention study in Goteborg. *Ann Epidemiol* 1997;7:69-75.
16. Manson J, Hu F, Rich-Edwards J, Colditz G, Stampfer M, Willett W, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999;341:650-8.
17. Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, Mink PJ, Anderson KE, Sellers TA. Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 1997;277:1287-92.
18. Paffenbarger R, Hale W. Work activity and coronary heart mortality. *N Engl J Med* 1975;492:545-50.
19. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, et al. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;288:1994-2000.
20. Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP, Pittaras A, Narayan P, Manolis A, et al. Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation* 2008;117:614-22.

21. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini G. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:247-57.
22. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:e50-103.
23. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun L, Goff D Jr, Havas S, et al. ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease). *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1364-405.
24. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: update recommendation for adults from the American College of Sport Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081-93.
25. Fletcher G, Balady G, Amsterdam E, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training. A statement for professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
26. Peidro R, Brión G, Abad D, Angelino A. ¿Es confiable la fórmula 220 - edad para determinar la frecuencia cardíaca máxima que puede alcanzar un individuo? *Pren Méd Argent* 2009;96:9-15.
27. Craig C, Marshall A, Sjöström M, Bauman A, Booth M, Ainsworth B, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12 country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-95.
28. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health* 2009;6:790-804.
29. Patel A, Bernstein L, Deka A, Spencer Feigelson H, Campbell T, Gapstur S, et al. Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2010;172:419-29.
30. Owen N, Healy G, Matthews C, Dunstan D. Too much sitting: the population health science of sedentary behavior. *Exerc Sport Sci Rev* 2010;38:105-13.
31. Dunstan DW, Barr EL, Healy GN, Salmon J, Shaw JE, Balkau B, et al. Television viewing time and mortality: the AusDiab Study. *Circulation* 2010;121:384-91.
32. Hamilton M, Hamilton D, Adenic T. The role of low energy expenditure and sitting on obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes* 2007;56:2655-67.
33. Healy G, Matthews C, Dunstan D, Winkler E, Owen N. Sedentary time and cardiometabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003-06. *Eur Heart J* 2011;32:590-7.
34. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, Cerin E, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care* 2008;31:661-6.
35. Peidro R. Prevención de enfermedades cardiovasculares. El ejercicio físico. PROSAC 2011 Módulo 6. Fascículo 1. p. 46-61.
36. Badimon L, Martínez González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006;6:21-30.
37. Wang J, Widlansky ME. Lifestyle choices and endothelial function: risk and relevance. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:209-24.
38. Fenster CP, Weinsier RL, Darley-Usmar VM, Patel RP. Obesity, aerobic exercise, and vascular disease: the role of oxidant stress. *Obes Res* 2002;10:964-8.
39. Clarkson P, Montgomery H, Mullen MJ, Donald A, Powe A, Bull T, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1379-85.
40. Rywik T, Blackman M, Yataco AR, Vaitkevicius PV, Zink R, Cottrell E, et al. Enhanced endothelial vasoreactivity in endurance-trained older men. *J Appl Physiol* 1999;87:2136-42.
41. Smith J, Dykes R, Douglas J, Krishnaswamy G, Berk S. Long term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722-7.
42. Timmerman K, Flynn M, Coen P, Markofski M. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol* 2008;84:1271-8.
43. Luk T, Dai Y, Siu C, Yiu KH, Chan H, Fong D, et al. Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:464-71.
44. Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Pöss J, et al. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:470-82.
45. Werner C, Fürster T, Widmann T, Pöss J, Roggia C, Hanhoun M, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation* 2009;120:2438-47.
46. La Rocca TJ, Seals DR, Pierce GL. Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Develop* 2010;13:165-7.
47. Rae DE, Noakes TD, San Juan AF, Pérez M, Nogales-Gadea G, Ruiz JR, et al. Skeletal muscle telomere length in healthy, experienced, endurance runners. *Eur J App Physiol* 2010;109(2):323-30.
48. Kadi F, Ponsot E, Piehl-Aulin K, Mackey A, Kjaer M, Oskarsson E, et al. The effects of regular strength training on telomere length in human skeletal muscle. *Med Scien Sports and Exercise* 2008;40:82-7.
49. Ludlow AT, Roth SM. Physical activity and telomere biology: exploring the link with aging-related disease prevention. *J Aging Res* 2011:790378 (on line).
50. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33:147-67.
51. Baba T, Kanda T, Yoshida A, Tsukui S, Nara M, Inukai T, et al. Reciprocal changes in leptin and tumor necrosis factor alpha with exercise in insulin resistant rats. *Rees Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000;108:133-43.
52. Eriksson K, Lingard F. Prevention of type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise; The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
53. Morrato E, Hill J, Wyatt H, Ghushchyan V, Sullivan W. Physical activity in U.S. adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003. *Diabetes Care* 2007;30:203-9.
54. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, DiBiase N, Calandriello E, Leonetti F, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2006;20:216-23.
55. Ghosh S, Khazaei M, Moien-Afshari F, Ang LS, Granville DJ, Verchere CB, et al. Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F700-F708.
56. Sanz C, Gautier J, Hanaire H. Physical exercise for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:346-51.
57. Chudyk A, Petrella R. Effects of exercise on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:1228-37.
58. Church T. Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:412-8.
59. Wallace M, Moffat R, Haymes E, Green N. Acute effects of resistance exercise on parameters of lipoprotein metabolism. *Med Sci Sport Med* 1991;23:199-204.
60. Slentz C, Houmanrd J, Johnson J. Inactivity, exercise training and detraining, and plasma lipoproteins. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2007;103:432-42.
61. Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ito K, et al. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:1160-6.

62. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM, Frey-Hewitt B, Garay SC, Williams PT, et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988;319:1173-8.
63. Bemelmans RH, Coll B, Faber DR, Westerink J, Blommaert PP, Spiering W, et al. Vascular and metabolic effects of 12 days intensive walking to Santiago de Compostela. *Atherosclerosis* 2010;212:621-7.
64. Raso V, Paschalis V, Natale VM, Greve JM. Moderate resistance training program can reduce triglycerides in elderly women: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:2041-3.
65. Di Pietro L. Exercise training and fat metabolism after menopause: implications for improved metabolic flexibility in aging. *J Appl Physiol* 2010;109:1569-70.
66. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med* 2001;31:1033-62.
67. Kelly R. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *Am Fam Physician* 2010;81:1097-102.
68. Petrović-Oggiano G, Damjanov V, Gurinović M, Glibetić M. Physical activity in prevention and reduction of cardiovascular risk. *Med Pregl* 2010;63:200-7.
69. Whelton S, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136:493-503.
70. Cornelissen V, Fagard R. Effect of endurance training on blood pressure, blood pressure regulating mechanisms and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005;46:667-75.
71. Blair SN, Goodyear N, Gibbons L, Cooper K. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA* 1984;252:487-90.
72. Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Occupational, commuting, and leisure time physical activity in relation to cardiovascular mortality among Finnish subjects with hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:1242-50.
73. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease. Benefits, rationale, safety and prescription. An Advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation and Prevention, Council on Clinical Cardiology. American Heart Association. *Circulation* 2000;101:828-33.
74. Molmen-Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:151-60.
75. Cocco G, Pandolfi S. Physical exercise with weight reduction lowers blood pressure and improves abnormal left ventricular relaxation in pharmacologically treated hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2011;13:23-9.
76. Lamina S. Effects of continuous and interval training programs in the management of hypertension: a randomized controlled trial. *J Clin Hypertens* 2010;12:841-9.
77. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol* 2010;26:249-58.
78. Mujica V, Urzúa A, Leiva E, Diaz N, Moore-Carrasco R, Vazquez M, et al. Intervention with education and exercise reverses the metabolic syndrome in adults. *J Am Soc Hypertens* 2010;4:148-53.
79. Park S, Park H. Physical activity and metabolic syndrome in older Japanese adults: cross-sectional data from the Nakanojo Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1119-23.
80. Church T. Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:412-8.
81. Jurca R, Lamonte M, Barlow C, Kampert J, Church T, Blair S. Association of muscular strength with incidence of metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1849-55.
82. Jurca R, Lamonte M, Church T, Earnest C, Fitzgerald SJ, Barlow CE, et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1301-7.
83. Bankoski A, Harris TB, McClain JJ, Brychta RJ, Caserotti P, Chen KY, et al. Sedentary activity associated metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2011;34:497-503.
84. de Mello MT, de Piano A, Carnier J, Sanches Pde L, Corrêa FA, Tock L, et al. Long-term effects of aerobic plus resistance training on the metabolic syndrome and adiponectinemia in obese adolescents. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:343-50.
85. Ilanne-Parikka P, Laaksonen DE, Eriksson JG, Lakka TA, Lindstr J, Peltonen M, et al. Leisure-time physical activity and the metabolic syndrome in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2010;33:1610-7.
86. Poirier P, Després JP. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin* 2001;19:459-70.
87. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:459-71.
88. Lee I, Skerrett P. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S459-71.
89. Annesi J. Behaviorally supported exercise predicts weight loss in obese adults through improvements in mood, self-efficacy, and self-regulation, rather than by caloric expenditure. *Perm J* 2011;15:23-7.
90. Milani RV, Lavie CJ. Reducing psychosocial stress: a novel mechanism of improving survival from exercise training. *Am J Med* 2009;122:931-8.
91. Lavie C, Milani R, O'Keefe J, Lavie T. Impact of exercise training on psychological risk factors. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53:464-70.
92. Erdman R, Duivenvoorden H, Verhage F, Kazemier M, Hugenholtz PG, et al. Predictability of beneficial effects in cardiac rehabilitation: randomized clinical trial of psychosocial variables. *J Cardiopulm Rehabil* 1986;6:206-13.
93. Netz Y, Wu M, Becker B, Tenenbaum G. Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging* 2005;20:272-84.
94. Janse Van Rensburg K, Taylor A, Hodgson T, Benattayallah A. Acute exercise modulates cigarette cravings and brain activation in response to smoking-related images: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;203:589-98.
95. Taylor AH, Ussher MH, Faulkner G. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect and smoking behaviour: a systematic review. *Addiction* 2007;102:534-43.
96. Scerbo F, Faulkner G, Taylor A, Thomas S. Effects of exercise on cravings to smoke: the role of exercise intensity and cortisol. *J Sports Sci* 2010;28:11-9.

9. OBESIDAD

Coordinador: Dr. Jorge Tartaglione^{MTSAC}

Miembros: Dres. Oscar Brasesco, Mónica Díaz, Verónica Gorodner, Paola Harwicz, Melina Huerin, Julio Montero*

*** Sociedad Argentina de Obesidad**

Introducción

La obesidad es uno de problemas más importantes para la salud pública a nivel mundial que afecta a proporciones considerables de la población y su tendencia es creciente.

Existen evidencias sólidas que asocian la obesidad con una prevalencia mayor de procesos crónicos, como hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, accidente cerebrovascular (ACV), diabetes tipo 2 (DM 2), insuficiencia cardíaca, muerte súbita y enfermedad corona-

ria, por lo cual, directa o indirectamente, se convierte en un factor de riesgo cardiovascular. Se asocia además con diversos tipos de cáncer, procesos respiratorios y problemas osteoarticulares, por lo que configura un importante factor de riesgo.

Asimismo, se ha analizado el alto impacto económico de la obesidad sobre el gasto sanitario, teniendo en cuenta el costo directo de su tratamiento y los gastos indirectos que ocasiona.

Definición y diagnóstico

Se define obesidad al exceso de tejido adiposo, resultante de un desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía que ocasiona riesgos para la salud; metabólicamente se corresponde con disfunción adiposa y el exceso de grasa es el principal y más frecuente disparador. (1-4)

Desde el punto de vista epidemiológico y clínico en la población adulta, se diagnostica obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC: peso en kilogramos dividido por la talla elevada al cuadrado) supera el valor de 30, puesto que prácticamente no existe tejido que pueda elevarlo por encima de esos valores como no sea el graso. Por otra parte, valores de entre 25 y 29,9 se consideran sobrepeso, porque muchas veces es la masa magra la que está incrementada, como sucede en personas robustas y de musculatura importante. Este índice es independiente del sexo y de la edad (Tabla 1).

En la población infanto-juvenil se define obesidad cuando la relación entre el peso o el valor del IMC para la edad-talla supera el percentil 97 de los valores de referencia.

Paralelamente se ha consensuado el concepto de obesidad abdominal, que se refiere al aumento del riesgo cardiometabólico asociado con concentración grasa en la región central del cuerpo. Una de las formas de establecer ese riesgo es midiendo el perímetro de la cintura (5-8) (Tablas 2 y 3).

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 1.500 millones de personas adultas de la población mundial presentan sobrepeso y de éstas más de 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres son obesos.

A nivel nacional, el primer relevamiento de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo reveló que el 49,1% de la población presentaba exceso de peso, compuesto por 34,5% de sobrepeso y 14,6% de obesidad. En la Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo realizada en 2009 se observó que más de la mitad de los argentinos están excedidos de peso (53,4%) con un incremento al 35,4% en el sobrepeso y un ascenso preocupante en la prevalencia de obesidad al 18%. El mayor incremento se encontró en la población de ingresos bajos. (9-13)

Análisis de la evidencia que asocia el factor de riesgo obesidad con el riesgo de eventos cardiovasculares

La obesidad y la arteriosclerosis son procesos multifactoriales entre los que existen numerosos puentes

	Índice de masa corporal	Riesgo
Peso bajo	< 18,5	
Peso normal	18,6-24,9	
Sobrepeso	25,0-29,9	Incrementado
Obesidad grado I	30-34,9	Alto
Obesidad grado II	35,0-39,9	Muy alto
Obesidad grado III	≥ 40	Extremadamente alto

Tabla 1. Clasificación de la obesidad según el índice de masa corporal

	Riesgo incrementado	Sustancialmente incrementado
Varones	≥ 94	≥ 102 cm
Mujeres	≥ 80	≥ 88 cm

Tabla 2. Riesgo en función del perímetro de la cintura medido a nivel de las crestas ilíacas, según los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos

Grupo étnico	Perímetro de la cintura (cm) (punto medio entre la última costilla y la resta ilíaca)	
	Varones	Mujeres
Europeos	≥ 94	≥ 80
Surasiáticos	≥ 90	≥ 80
Chinos	≥ 90	≥ 80
Japoneses	≥ 85	≥ 90
Centroamericanos y sudamericanos	≥ 90	≥ 80
Africanos	≥ 94	≥ 80
Árabes	≥ 94	≥ 80

Tabla 3. Perímetro de la cintura que define obesidad abdominal en diferentes grupos étnicos, según la Federación Internacional de Diabetes

de unión que explican, aunque no de forma completa, la mayor morbimortalidad cardiovascular en el obeso.

Muchos de los elementos fisiopatológicos que se presentan en el obeso son factores de riesgo para la aterosclerosis.

La obesidad central puede generar resistencia a la insulina y síndrome metabólico pero, sin embargo, no todos los pacientes presentan el mismo riesgo, dado que no todos los obesos son iguales.

Desde el punto de vista clínico podemos decir que los pacientes con un perímetro de cintura aumentado pueden presentar mayor riesgo cardiometabólico.

El tejido adiposo está profusamente distribuido en el organismo, compone una capa subdérmica, rodea las vísceras intraabdominales, en el retroperitoneo, en el pericardio y en la adventicia de las grandes arterias, con una distribución de los depósitos de tejido adiposo del 80% subcutáneo y 20% visceral.

El tejido adiposo está compuesto en un 50% por adipocitos de diferentes tamaños y el 50% restante corresponde a preadipocitos, células endoteliales, macrófagos y fibroblastos, rodeados por la matriz extracelular. Es el tejido del organismo con mayor potencial para desarrollarse, lo puede hacer a expensas de hipertrofia o hiperplasia.

En etapas tempranas, el tejido adiposo se hiperplasia, y cuando la persona aumenta significativamente de peso en la edad adulta, se produce una hipertrofia adipocitaria, lo que torna disfuncionante al adipocito, con las consecuencias metabólicas descriptas.

Entre las funciones del tejido adiposo se encuentran la de ser un depósito de triglicéridos como reserva energética y la de desempeñarse como un órgano endocrino. A través de sustancias denominadas adipocinas actúa localmente y a distancia sobre órganos o tejidos como el SNC, el hígado, el páncreas y el músculo esquelético, con los cuales intercambia información y de esta forma controla gran parte del metabolismo energético del organismo.

El tejido adiposo responde al exceso de energía de dos formas:

Por un lado, el exceso de energía produce hipertrofia de los adipocitos, lo que es una potente señal estimuladora de la adipogénesis. Si ésta responde en forma normal, el exceso de energía se depositará en un tejido adiposo con predominio de la hiperplasia sobre hipertrofia (los adipocitos pequeños son más sensibles a la acción de la insulina). En general, este tipo de tejido adiposo se localiza en los depósitos subcutáneos, sin alterar su funcionamiento; por lo tanto, el paciente con este tipo de obesidad tendrá pocas posibilidades de desarrollar enfermedad cardiometabólica.

En otros casos no se produce proliferación de adipocitos y predomina la hipertrofia sobre la hiperplasia y los adipocitos hipertróficos son menos sensibles a la acción de la insulina. Este tipo de tejido hipertrófico se localiza preferentemente en la región perivisceral y posee características especiales (mayor irrigación, actividad simpática, es más sensible a la acción de los glucocorticoides y tiene un recambio (*turnover*) elevado de ácidos grasos libres (AGL). Esta mayor cantidad de AGL en circulación predispone a la formación de depósitos ectópicos de grasa, en el hígado, el músculo esquelético y en el páncreas. Cuando los AGL invaden otras células que no son los adipocitos pueden generar en ellas desde trastornos funcionales hasta la apoptosis, proceso denominado lipotoxicidad.

El grado de lipotoxicidad estará determinado por la capacidad de oxidar los AGL de los tejidos; a mayor poder de oxidación de AGL, menor lipotoxicidad. Por otro lado, esta falla de la adipogénesis en general va

acompañada de una alteración en la angiogénesis con el consecuente desarrollo de hipoxia y estrés metabólico oxidativo, a nivel del retículo endoplasmático. La hipoxia genera una producción importante de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-10) y disminución de citocinas antiinflamatorias (adiponectina) con infiltración de macrófagos y otras células inmunes, lo cual crea un estado inflamatorio crónico característico de la obesidad central. La alteración estructural (falla en la adipogénesis y la angiogénesis), la alteración en cantidad y calidad de las adipocinas segregadas que presenta ahora el tejido adiposo y la infiltración de macrófagos lo convierten en un tejido disfuncional. Este tejido adiposo disfuncional puede alterar el funcionamiento normal de los órganos o tejidos con los que interactúa (*cross-talk*) para controlar el metabolismo del organismo, lo que lleva a procesos de mala adaptación que no sólo fallan en restaurar el equilibrio de energía, sino que predisponen a diferentes grados de alteración metabólica.

Por lo tanto, ante un exceso de energía interesa saber cómo se depositan los AGL (en adipocitos hipertróficos o hiperplásicos), dónde se depositan (tejido adiposo subcutáneo o visceral), qué grado de alteración se produce en la interacción con los otros órganos o tejidos y, finalmente, cómo responden éstos a la disfunción del tejido adiposo.

Los adipocitos hipertróficos en la zona visceral, con alteración importante en la calidad y la cantidad de adipocinas secretadas y con tejidos susceptibles, predisponen al desarrollo de enfermedad cardiometabólica. Por lo tanto, no todos los pacientes obesos desarrollan enfermedad cardiometabólica, están más expuestos aquellos en los que el tejido adiposo se encuentra disfuncionante. (14-16)

Exceso de peso y morbimortalidad

Todo esto explica por qué los obesos se encuentran en mayor riesgo de desarrollar comorbilidades asociadas con el exceso de peso, como enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, dislipidemias, DM, trastornos respiratorios, cáncer y problemas osteoarticulares.

Los estudios epidemiológicos que evaluaron la relación entre obesidad y mortalidad determinaron que la mortalidad por todas las causas se incrementa a medida que lo hace el IMC.

En un análisis de 57 estudios prospectivos que incluyó 900.000 participantes se halló que el IMC fue un fuerte predictor de mortalidad y que el menor riesgo ocurría con un IMC de entre 22,5 y 25. El aumento del riesgo fue aditivo; por cada aumento de 5 puntos en el IMC, el riesgo relativo de mortalidad total aumenta un 30%, en tanto que el riesgo de enfermedad de causa vascular lo hace en un 40%, además de aumentar en un 10% la mortalidad por cáncer. La sobrevida en los participantes con IMC entre 30 y 35 se reduce 2 a 4 años, y en los participantes con obesidad mórbida (IMC 40-45) la sobrevida es 8-10 años menor, cifras similares a las que produce el tabaco. (17-20)

Desde 1998, la American Heart Association reconoce a la obesidad como un factor de riesgo independiente, potencialmente modificable, para el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

El estudio Framingham, con un seguimiento de 26 años, demostró que la obesidad es un factor de riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y mortalidad de causa cardiovascular, independientemente de la edad, los niveles de colesterol, la presión arterial sistólica, el tabaquismo y la intolerancia a la glucosa. Los que eran obesos a los 40 años vivieron 7 años menos que los que tenían peso normal; los que presentaron sobrepeso redujeron 3 años su expectativa de vida y los que eran obesos y además fumaban la redujeron 13 a 14 años respecto de los que tenían peso normal no fumadores. (21)

En una publicación posterior del estudio Framingham puede observarse que hasta el 11% de las insuficiencias cardíacas producidas en el hombre y el 14% de las producidas en la mujer pueden ser atribuibles directamente a la obesidad, al mostrar que por cada unidad de aumento del IMC el riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta el 5% en varones y el 7% en mujeres. (22)

El seguimiento de 8.800 Adventistas del Séptimo Día durante 26 años demostró que en los pacientes con un IMC de 27,5 o superior se duplicaba el riesgo de muerte por cualquier causa, y era de más del triple por enfermedad coronaria, en comparación con los que poseían un IMC igual o menor de 22,3. La edad promedio de muerte de este último grupo era de 80,5 años contra 75,8 para los del primero. (23)

El incremento en la expectativa de vida que se venía observando en las dos últimas centurias podría llegar a su fin debido al aumento de las enfermedades asociadas con la obesidad, como DM y enfermedad cardiovascular, dejando también en claro que en poco tiempo la obesidad matará más gente que el cigarrillo. (24, 25)

El estudio INTERHEART demostró que la obesidad abdominal es un factor de riesgo independiente del IMC para las enfermedades cardiovasculares. (26)

El Primer Programa Argentino en Prevención Secundaria (Heart Care Network Argentina) en su análisis de 6.757 pacientes demostró que el sobrepeso y la obesidad se presentan con una incidencia elevada. El 74% de la muestra ingresó al Programa con un IMC anormal (49% con sobrepeso y 25% con obesidad) y solamente el 26% presentó valores normales. Si bien no hay diferencias significativas entre ambos sexos, los hombres tienden al sobrepeso y las mujeres a la obesidad. El grupo con DM en primer término y el de hipertensión arterial en segunda instancia registran las cifras más altas de IMC. Al dividir la muestra en dos subgrupos, con factores de riesgo coronario o sin ellos, no se evidenciaron diferencias significativas en ninguna de las variables, lo que demuestra que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular. (27)

Otro metaanálisis de 21 estudios, como Nurses' Health Study y Kuopio Ischemic Heart Disease Study, entre otros, que incluyó más de 300.000 personas, determinó que existe una asociación directa entre el sobrepeso y el riesgo cardiovascular (el riesgo aumenta en un 45% en los participantes con sobrepeso) independientemente de los valores de colesterol y de los niveles de tensión arterial. (28)

Además de su papel como factor de riesgo independiente y en la mortalidad cardiovascular, es fundamental en el desarrollo de otros factores de riesgo cardiovascular: los individuos de 20-44 años con obesidad tienen 3 a 4 veces más riesgo de desarrollar DM, 6 veces más probabilidades de presentar hipertensión arterial y duplican el riesgo de hipercolesterolemia. El impacto en la mortalidad de los individuos obesos resulta de un riesgo mayor de enfermedad coronaria. No menos importante es la prevalencia de cáncer de colon, ovario y mama. (29)

Más allá de las alteraciones del perfil metabólico, se observa una adaptación y alteración de la estructura cardíaca, así como de su funcionalidad, en individuos con un exceso de adiposidad. (30)

Sumado al indiscutido impacto que determina la presencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular, diversos investigadores abordan este tema: el grupo sueco liderado por Årnlöv evaluó el impacto de la obesidad independientemente de la presencia de síndrome metabólico en el Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) en 1.758 individuos de edad media, sin antecedentes de diabetes, con un seguimiento de 30 años. Los resultados nos confirman el indiscutido impacto del síndrome metabólico como determinante de mayor riesgo cardiovascular; en tanto, los individuos con sobrepeso y obesidad en ausencia de síndrome metabólico presentaron un riesgo mayor de eventos y muerte cardiovascular en comparación con los que tenían peso normal. Årnlöv reflexiona que la enfermedad cardiovascular es un proceso que toma varias décadas, y si bien en un paciente obeso pueden no manifestarse las alteraciones metabólicas, esto no descarta que en un futuro las presente. (31)

La obesidad coexiste con otros factores de riesgo, especialmente en individuos con distribución central o visceral de la grasa abdominal: hipertensión arterial, insulinoresistencia y dislipidemia con un característico patrón de HDL bajo y triglicéridos elevados, así como un aumento de las LDL pequeñas y densas y aumento de ApoB, situación que se asocia con mayor aterogenicidad. De manera característica, la hiperlipidemia posprandial desempeña un papel fundamental en el metabolismo lipídico en la obesidad, constituyéndose en un factor proaterogénico. En individuos obesos se observa una mayor oxidación de las partículas lipoproteicas, especialmente VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) y LDL. Asimismo, existe una correlación significativa entre la oxidación incompleta con liberación de radicales libres y el IMC, el índice cintura-cadera, los valores de lípidos y

los ácidos grasos libres presentes en sujetos obesos, aun en presencia de valores normales de LDL; ello podría explicar, al menos en parte, la asociación entre obesidad “normolipidémica” y desarrollo de la placa aterosclerótica. (32)

La HTA es un factor de riesgo predominante en las personas con sobrepeso/obesidad. El riesgo de padecerla se correlaciona con el grado de exceso de peso; incluso es un trastorno reversible a medida que se produce pérdida ponderal. Los individuos obesos con HTA tienen valores elevados de insulinemia que se correlacionan con un aumento en la presión arterial.

El estudio Framingham demostró que el aumento de peso era responsable del aumento de la tensión arterial en el 78% de los hombres hipertensos y en el 65% de las mujeres, con un incremento de 4,5 mm Hg por cada 5 kg de aumento de peso. (33)

Distintos mecanismos son determinantes del desarrollo de hipertensión arterial en el paciente obeso: aumento del tono adrenérgico, incremento del estrés oxidativo, hiperinsulinemia con mayor retención de sodio y agua, como también es determinante de una mayor actividad simpática, incremento de la expresión del angiotensinógeno por parte del tejido adiposo con la consiguiente activación del sistema renina-angiotensina. (34)

El estudio INTERSALT, que analizó 52 poblaciones de distintos lugares del mundo, demostró una fuerte asociación del IMC con presión arterial, independientemente de la ingesta de sodio. (35)

La incidencia de DM es tres veces mayor en las mujeres obesas que tienen un índice cintura-cadera en el cuartil superior de la distribución que en las obesas con índice cintura-cadera en el cuartil inferior. En el varón ocurre algo similar; sin embargo, se utiliza la medición del perímetro de la cintura (PC), con punto de corte asociado con mayor riesgo cardiovascular en la mujer a PC mayor de 88 cm y PC superior a 102 cm en el varón.

En los pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad, el riesgo relativo de enfermedad coronaria, ACV, muerte de causa cardiovascular o mortalidad total, se incrementó en los que tenían 5 puntos más de IMC en un 15%, 11%, 13% y 27%, respectivamente, luego de ajustar para otras variables. Los autores concluyen que tanto la obesidad como el sobrepeso aumentan el riesgo cardiovascular y de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos tipo 2, de manera independiente. (36)

Las sustancias proinflamatorias que se encuentran elevadas en el plasma en los pacientes obesos, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), la proliferación de células musculares lisas y la resistina, participarían en el proceso de aterosclerosis acelerada, intervienen en la disfunción endotelial, con la consiguiente modificación del tono vasomotor y en los factores de riesgo relacionados con la hemostasia: aumento del fibrinógeno, incremento de la agregación plaquetaria e hipofibrinólisis por aumento de los valores del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y, frecuentemente, de Lp(a).

El grupo de Rasmussen describió el impacto de la obesidad y del sobrepeso en la adolescencia tardía, independientemente de si el individuo es o no fumador. La presencia de obesidad y sobrepeso en la adolescencia incrementa el riesgo de mortalidad en la edad adulta. La obesidad y el sobrepeso son tan riesgosos como el hábito de fumar, tan prevaleciente en esa edad vulnerable. (37)

A modo de resumen, se describe el impacto del sobrepeso/obesidad:

1. Anomalías en las cifras y composición de las lipoproteínas.
2. Desarrollo de hipertensión arterial.
3. Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia.
4. Glucosilación de proteínas en el plasma y la pared arterial.
5. Glucosilación y oxidación de las LDL.
6. Estado procoagulante (hiperagregabilidad plaquetaria, hipercoagulabilidad o hipofibrinólisis).
7. Disfunción endotelial.
8. Concentraciones plasmáticas elevadas de factores mitógenos (TNF- α) para células musculares lisas.

Paradoja de la obesidad

La paradoja de la obesidad es el fenómeno por el cual, contrariamente a lo visto en sujetos sanos, pacientes cardiopatas y algunas poblaciones especiales con mayor peso o IMC, evolucionan mejor clínicamente que otros con características similares pero con peso normal o bajo.

Es decir, en sujetos sanos, a mayor IMC, mayor riesgo, mientras que en portadores de enfermedad cardiovascular, a mayor IMC el riesgo se reduce.

Indudablemente, más allá de la veracidad de este fenómeno, el sobrepeso y la obesidad tienen mayor impacto cuando se presentan en jóvenes y parecen debilitarse, como factor agresor, en personas añosas.

Esta paradoja se verifica en forma coherente y reiterada a través de numerosos estudios publicados en pacientes con enfermedad coronaria, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca (IC), DM, EPOC, insuficiencia renal crónica, enfermedades neurológicas progresivas e incluso HIV. En estos grupos de pacientes, el sobrepeso y la obesidad se asocian con un riesgo menor de eventos clínicos (hemorragias, insuficiencia renal, ACV, aterotrombosis y mortalidad cardiovascular y por todas las causas). Se han publicado resultados similares en sujetos añosos sin patología asociada.

Hasta el presente resulta controversial si la asociación entre peso bajo e incremento del riesgo de mortalidad descrita en estos grupos de pacientes mencionados reviste o no causalidad y esto es lo que a continuación se analiza.

Explicaciones posibles del fenómeno de “paradoja de la obesidad” que sustentan la **no** causalidad (entendiendo entonces que no se trata de un fenómeno en el cual el peso bajo “causa” el incremento de riesgo) son:

- El indicador empleado para evaluar sobrepeso u obesidad en la mayoría de los estudios es el IMC, que

es un índice más vinculado al “tamaño corporal” (correlaciona con masa grasa y con masa magra) que a la adiposidad o a la distribución de masa grasa, por lo cual podría no correlacionar o expresar adecuadamente el riesgo. (38) Trabajos más recientes efectuados con medidas antropométricas como el perímetro de la cintura o el índice cintura/cadera parecen mostrar que cuanto mayores son estos indicadores, mayor es el riesgo, aun en cardiópatas. El IMC trabaja peor en rangos intermedios de sobrepeso, en el sexo masculino y en adultos mayores (todos grupos en los que la paradoja se verifica). Resumiendo, el uso habitual del IMC podría ser una de las explicaciones de **no** causalidad de la paradoja, al no correlacionar adecuadamente el riesgo.

- Diseño de los estudios: los estudios en los que se verificó la paradoja de la obesidad son retrospectivos y observacionales; en este tipo de diseño, el ajuste de todas las variables es difícil y en ninguno de ellos el objetivo del estudio era evaluar la relación entre peso y mortalidad. (39)
- Presencia de confundidores: existe una asociación clara entre peso bajo y enfermedades o condiciones de salud que se asocian con un riesgo clínico mayor; pacientes portadores de patologías crónicas o graves suelen tener un peso corporal menor y los trabajos, mayoritariamente observacionales, no tienen la posibilidad de discriminar esta asociación. (40)
- Ajustes metodológicos inadecuados: pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca suelen tener niveles de pro-BNP más bajos que los pacientes con peso normal y, probablemente vinculado con esto, tener menor gravedad. En algunos trabajos de pacientes con insuficiencia cardíaca que ajustaron por pro-BNP, la paradoja se debilitó. (41)
- Análisis de la variable “peso”: la mayoría de los estudios que mostraron la relación entre sobrepeso (o IMC) y mortalidad fueron de corte transversal. En los pocos trabajos que analizaron en forma longitudinal los cambios de peso de los individuos a lo largo del tiempo, el pasaje de “sobrepeso” a “peso normal” se asoció con peor pronóstico clínico. O sea que la reducción de peso precedió temporalmente a un incremento de mortalidad. En algunos estudios en los que se excluyeron a los pacientes que habían bajado de peso recientemente, el IMC alto se asoció con incremento del riesgo. De este modo, el descenso de peso reciente más que el peso normal estable a lo largo del tiempo se asociaría con mayor riesgo. (41)
- Evaluación del descenso de peso: la mayoría de los estudios no discriminaron si la reducción de peso había sido intencional o no. En aquellos que lo hicieron, el descenso de peso no intencional se asoció particularmente con mayor riesgo. Este punto, desde ya, es clave, ya que pérdidas de peso no intencionales podrían asociarse con enfermedades crónicas o concomitantes, mientras que descensos intencionales estarían vinculados a dieta o ejercicio. Algunas publicaciones muestran que el descenso intencional

de peso en cardiópatas se asoció con reducción del riesgo clínico, especialmente en mujeres. (42)

- La obesidad podría acentuar síntomas capaces de motivar una consulta más precoz, y esto asociarse con mejor evolución. (40)
- Sesgo de selección: los obesos recibirían mayor indicación de fármacos, de estudios diagnósticos y de procedimientos cardiovasculares que sujetos similares con peso normal. Los obesos serían más jóvenes y probablemente más intervenidos; todo esto podría explicar, en parte, su mejor evolución clínica. Los obesos tendrían además de menor pro-BNP, mayor volumen circulante y mayor disnea (más sintomáticos y con consultas precoces) con menor gravedad.
- Resulta crucial que el peso bajo se ajuste por el grado de entrenamiento: el peso bajo y la baja capacidad funcional o de ejercicio son el camino de un gran número de estados patológicos, por lo que si el peso bajo se asocia con capacidad baja de ejercicio, no estaríamos ante una paradoja. Si ambas condiciones están presentes en un sujeto, podríamos estar ante la presencia de una enfermedad no evaluada. (39)
- Una publicación del Framingham muestra que la relación de mortalidad e IMC tiene la forma de curva en “U”, en la cual el exceso de mortalidad del peso bajo es predominantemente de causa “no cardiovascular” y el exceso de mortalidad del sobrepeso es de causa “cardiovascular”. (43)

Podríamos estar también frente a la posibilidad de que la obesidad incremente el riesgo en sanos **a menos que** aparezca una patología en la que, por alguna razón, la obesidad reduzca el riesgo; entonces, las posibles explicaciones de **causalidad** de la paradoja de la obesidad, serían:

- En el tejido adiposo se producen receptores de TNF capaces de neutralizar el efecto del TNF, con lo cual los obesos tendrían menor TNF actuando.
- En los obesos hay más lipoproteínas, con capacidad de neutralizar la acción de lipopolisacáridos que activan citocinas proinflamatorias.
- Mayor reserva metabólica, útil en estados catabólicos que caracterizan a la insuficiencia cardíaca, entre otros.
- Los obesos tendrían mayor tamaño coronario, menor gravedad de patología coronaria y menor tamaño de infarto.
- La reducción de peso podría asociarse con alteraciones musculares y de la capacidad oxidativa mitocondrial, a la vez que con reducción de receptores de TNF.
- El tejido adiposo podría tener una mayor proporción de *stem cells* capaces de transformarse en células endoteliales. (44)

En un estudio publicado recientemente se evaluaron dieta y ejercicio en adultos mayores obesos en un diseño 2 × 2, dado que en este grupo los datos provenientes de las guías al respecto aún son contradictorios: el descenso de peso podría ser perjudicial en

el pronóstico (paradoja de la obesidad), a la vez que podría asociarse con disminución de la masa magra y de la densidad ósea, indeseables desde el punto de vista de la capacidad funcional y del riesgo de fracturas.

Los resultados sugieren que una combinación de pérdida de peso y ejercicio empleada en adultos mayores obesos proporciona un beneficio adicional en términos de rendimiento físico y capacidad funcional, en comparación con cualquiera de las intervenciones en forma aislada. La intervención fue segura a lo largo de todo el año de seguimiento. (45)

En función de esto es que este Consenso recomienda que todo paciente cardiópata con un IMC mayor de 30 realice un tratamiento a fin de disminuir entre un 5% y un 10% su peso inicial en el transcurso de 6 meses, con una velocidad de descenso no superior al 1% del peso inicial por semana. Este objetivo incluso puede ser menor cuando se trata de pacientes con sobrepeso (**Indicación de clase I, nivel de evidencia A**).

Restricción calórica y sobrevida

Contrariamente a lo analizado respecto de la paradoja de la obesidad, estudios en diferentes especies animales parecerían indicar que la restricción calórica se asocia con incremento de la sobrevida. Estos hallazgos no están verificados en seres humanos. (46)

Se encuentra en marcha un trabajo, CALORIE trial, que investiga el efecto de 2 años de restricción del 25% de la dieta habitual en sujetos con peso normal con la posibilidad de enfermar y el grado de envejecimiento. La hipótesis es que esta intervención generaría cambios en factores de crecimiento y en procesos inflamatorios que participarían en la génesis del cáncer. (47)

Análisis de la evidencia que muestra que tratar la obesidad disminuye la prevalencia de enfermedad cardiovascular

La reducción del peso corporal y la disminución del porcentaje de grasa se asocian con una mejoría en los marcadores de riesgo cardiovascular; es así que una pérdida leve de peso luego de combinar restricción energética alimentaria con ejercicio demostró un 60% de reducción del riesgo de desarrollo de DM.

Del mismo modo, un plan de entrenamiento físico, acompañado de reducción de peso, disminuye un 37% la prevalencia de síndrome metabólico y un descenso de sólo el 5% a 10% del peso se acompaña de mejoría en la capacidad de ejercicio y en el perfil lipídico. (48, 49)

También encontramos una notable mejoría en los factores de riesgo coronario, incluyendo proteína C reactiva, lípidos y glucosa, con tendencia a una mortalidad menor. La aplicación de un programa dietético durante 6 meses a 1.500 pacientes cardiovasculares demostró una incidencia menor de eventos coronarios en un lapso de 4 años, así como una mortalidad menor. (50, 51)

La eficacia del descenso de peso en pacientes con sobrepeso queda demostrada con una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, en un seguimiento a 4 años. (52)

El descenso del 3-9% del peso en pacientes obesos genera una reducción modesta, de entre 3 y 6 mm Hg, de la PAS y la PAD. La principal consecuencia de esta reducción apunta a mantener un mejor control de la presión arterial en estos pacientes, posiblemente lograr un requerimiento menor de medicación antihipertensiva y, a la vez, promover una reducción del riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad cardiovascular asociado. (53)

Luego de 7 años de seguimiento, el impacto de un plan de descenso de peso en un grupo de personas con sobrepeso se tradujo en una reducción del 77% del riesgo de hipertensión arterial en relación con el grupo control. Estos datos indican que una modificación en el estilo de vida es efectiva en el control y la prevención de la HTA. (54)

Existe evidencia de que el descenso de peso se asocia con la reducción de la presión arterial, determinada por una liberación menor de angiotensinógeno por parte del adipocito. El descenso de peso de 8 kg también demostró cambios en la anatomía cardiovascular con una pequeña pero significativa reducción del espesor de la pared del ventrículo izquierdo en obesos leves hipertensos, con resultado superior a los de la intervención farmacológica, así como mejoría de la función ventricular tanto sistólica como diastólica. (55, 56)

En obesos mórbidos con pérdida de un 30% de peso, debido a gastroplastia, mejoran su clase funcional, el tamaño ventricular izquierdo, el estrés parietal de fin de sístole y la función sistólica y diastólica, con un descenso de la presión arterial a corto plazo (2-3 años). La cirugía podría mejorar o incluso resolver las enfermedades relacionadas con la obesidad, incluidas la DM, las enfermedades cardíacas, la apnea del sueño, la hipertensión y la hipercolesterolemia. (57-63)

Tratamiento del sobrepeso/obesidad

El tratamiento de la obesidad tiene como objetivos controlar o mejorar la enfermedad, eliminar los síntomas o patologías asociadas y mejorar la calidad y la expectativa de vida del paciente.

Los altos índices de abandono y recidivas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad determinan que sea necesario usar todos los recursos terapéuticos disponibles: un plan de alimentación correcto, actividad física, terapia conductual, indicación precisa de fármacos y de cirugía de la obesidad, acompañados de la voluntad del paciente y el apoyo familiar.

Sobre la base de las evidencias actuales en términos de logros en el descenso y mantenimiento del peso corporal, como primer objetivo del tratamiento se recomienda la reducción de un 5-10% del peso inicial en el transcurso de 6 meses en el paciente obeso (con una velocidad de descenso no superior al 1% del peso inicial por semana); este objetivo incluso puede ser menor cuando se trate de pacientes con sobrepeso (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Si bien algunos pacientes logran un descenso de peso significativo, el desafío consiste en mantenerlo a

largo plazo ya que se ha demostrado que la mayoría de los pacientes recuperan el peso perdido durante los 5 años subsiguientes al tratamiento. Para lograr este objetivo es necesario incorporar la adopción de pautas de vida saludables manteniendo un estilo de vida activo y una alimentación saludable. (64)

El control de los factores de riesgo cardiometabólicos merece la misma atención que la pérdida de peso, ya que esta medida por sí sola resulta beneficiosa para el paciente, alcance o no las metas de control de peso.

El valor del IMC nos permite iniciar un tratamiento en forma escalonada, en todos los casos en pacientes con comorbilidades a partir de un valor de IMC de 25 es necesario incorporar un plan de alimentación, actividad física y terapia conductual (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Si el valor del IMC es superior a 27 se puede iniciar tratamiento farmacológico (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**). Y si el IMC es mayor de 35 asociado con comorbilidades o mayor de 40 sin comorbilidades, se puede plantear la cirugía de la obesidad (65) (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

Un estudio reciente, que analizó siete estudios prospectivos que evaluaron la progresión de la enfermedad coronaria, mediante IVUS (Intravascular Ultrasound), en más de 3.400 pacientes, establece que la progresión de enfermedad coronaria se acelera en pacientes con síndrome metabólico en relación con los pacientes que no lo presentan, y al analizar los componentes por separado se observó que sería más importante la presencia de hipertrigliceridemia y la obesidad en la progresión de las lesiones coronarias que el síndrome metabólico ($p = 0,008$ y $p = 0,05$, respectivamente). (66)

Alternativas terapéuticas en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad

Dietoterapia

El consejo alimentario constituye el pilar fundamental del tratamiento del sobrepeso, con cambios en la alimentación que resulten sustentables a largo plazo, posibles de realizar, incorporando los distintos grupos de alimentos, limitando el consumo de productos industrializados ricos en agregados grasos, azúcares simples y sodio, así como el enfoque especialmente en el tamaño de la porción.

La recomendación actual es implementar un plan con un déficit calórico de entre 500 y 1.000 kcal/día con respecto al requerimiento calórico previo del paciente (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

En todos los casos se recomienda evitar la utilización de planes alimentarios que aporten menos de 1.500/1.200 kcal/día en hombres y mujeres, respectivamente, o que resulten inferiores al gasto metabólico basal (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**). Esta recomendación tiene su fundamento en la ausencia de ventajas a largo plazo de los planes

muy reducidos en calorías con respecto a los bajos en calorías, al tiempo que presentan más dificultades para ser nutricionalmente completos. A su vez, para que un plan alimentario se considere aceptable, debe implementarse de manera gradual, consensuado con el paciente, individualizado, flexible, placentero, saludable, que incorpore todos los micronutrientes y macronutrientes y que contemple la cultura y el estilo de vida del paciente.

El primer objetivo es lograr una reducción del 5-10% del peso actual en el transcurso de 6 meses a 1 año. La velocidad de descenso de peso no debería superar el 1% del peso actual por semana (67) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Ejercicio físico

Una revisión realizada por Poirier y Després revela que el ejercicio es una intervención significativa para la pérdida de peso, especialmente al combinarse con un plan hipocalórico. Mejora el perfil metabólico, con una reducción del riesgo cardiovascular, aun con descensos leves del peso. Las adaptaciones fisiológicas generadas por el ejercicio dan por resultado un sistema más eficiente de transporte de oxígeno al músculo, así como una mejor utilización de los depósitos de grasa como fuente de energía. (68)

La combinación de un plan hipocalórico, hipograso, con disminución de los hidratos de carbono de rápida absorción y simples, sumado a ejercicio, favorece la pérdida de grasa, preserva y aumenta la masa magra y desacelera la disminución del gasto metabólico de reposo de manera más eficiente en comparación con la restricción calórica aislada. (69)

La prescripción de actividad física debe adaptarse a las características individuales, pero globalmente se indica iniciar una actividad aeróbica de intensidad moderada con una duración mayor de 30 minutos y aumentar progresivamente hasta alcanzar los 50-60 minutos con una frecuencia de ser posible diaria. El efecto protector sobre la masa magra durante la pérdida de peso es más evidente con el ejercicio de resistencia. El músculo es un tejido metabólicamente activo y los ejercicios con resistencia aumentan el metabolismo basal, favorable para sostener el descenso de peso logrado. (70)

Se recomienda la realización de ejercicios físicos dinámicos de intensidad moderada y volúmenes elevados (superiores a 250 minutos/semana) asociados con restricción calórica para pérdida de peso y posterior prevención de recaídas (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Tratamiento farmacológico del sobrepeso y la obesidad

En las enfermedades metabólicas crónicas como la DM, la dislipidemia y la HTA no existen dudas acerca de la aceptación de la necesidad de terapia farmacológica. En el caso de la obesidad, el uso de fármacos está indicado cuando el paciente no responde a la die-

toterapia, la actividad física y al tratamiento cognitivo conductual con un IMC mayor de 30, o bien cuando el individuo tiene un IMC mayor de 27 asociado con otras comorbilidades (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

El inicio de un tratamiento farmacológico debe tener lugar en un marco integral, como complemento a las modificaciones en el estilo de vida y del hábito alimentario, sumado a la implementación de un plan de actividad física y terapia conductual.

Existe reticencia para aceptar el uso de drogas contra la obesidad debido a la ocurrencia de experiencias negativas con diferentes esquemas terapéuticos, como las anfetaminas o la fenilpropanolamina, la cual constituye un factor de riesgo para hemorragia cerebral. (71)

Se estudiaron otras drogas, entre ellas las noradrenérgicas como el dietilpropión y la fentermina, con muy buenos resultados por períodos breves (12 semanas). En el caso de la fentermina, su utilización se evaluó en forma continua e intermitente; se obtuvieron beneficios con ambos esquemas comparados con placebo en un seguimiento de 36 semanas, con una reducción de aproximadamente 12 kg *vs.* 5 kg con placebo. (72)

El mazindol es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina y la dopamina, sin promover su liberación, por lo que su capacidad para generar dependencia es mucho menor. Además, estimula la captación de glucosa por el músculo y reduce la secreción de insulina. Actualmente se utiliza en los Estados Unidos y es la única droga autorizada en Japón para el tratamiento por períodos cortos por su acción termogénica, así como inhibidor del apetito. (73)

En la década de los noventa comenzaron a utilizarse la sibutramina y el orlistat, ambas drogas muy estudiadas con tiempos de tratamiento prolongados y con beneficios comprobados en distintos estudios; (74, 75) sin embargo, en 2011, la sibutramina fue suspendida a partir del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Study) al haberse determinado un riesgo mayor de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular en una población con riesgo cardiovascular preexistente. (76)

El rimonabant, antagonista del receptor CB1 del sistema endocannabinoide, identificado en 1994, extensamente analizado en los estudios RIO en pacientes con sobrepeso/obesos con múltiples factores de riesgo cardiometabólico, y habiendo obtenido beneficios metabólicos asociados con el descenso de peso, fue retirado del mercado en 2008. (77, 78)

En la actualidad sólo contamos con el orlistat, cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo irreversible de las lipasas digestivas, principalmente la pancreática, del que resulta una reducción de la absorción del 30% de las grasas. Asimismo, se encuentra comprometida la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, por lo que resulta prudente indicar un suplemento de ellas.

Desde los primeros trabajos en 1998, la administración de orlistat en dosis de 120 mg 3 veces por día, en asociación con modificaciones en el estilo de vida, demostró que es eficaz en el tratamiento de la obesidad.

En el estudio XENDOS (XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) se incluyeron 3.305 pacientes de entre 30 y 60 años, con un IMC mayor de 30, con un seguimiento de 4 años; el 21% presentaba intolerancia a la glucosa. Este estudio aleatorizado, doble ciego, comparó orlistat con cambios en el estilo de vida, dieta hipocalórica y ejercicio *vs.* placebo más cambios en el estilo de vida; el orlistat, asociado con cambios en el estilo de vida, mostró un descenso del peso significativo, del 10,2% *vs.* el 6,1% en el grupo placebo a 4 años de seguimiento.

El descenso de peso determinó una reducción del 37,3% de la DM; en los pacientes que presentaban intolerancia a la glucosa, el orlistat asociado con los cambios en el estilo de vida redujo la incidencia de diabetes en un 52%. (79)

La relevancia de estos hallazgos establece que el descenso del 5% del peso y su mantenimiento en el tiempo produce un descenso del 0,5% al 1% de la HbA1C, determinante de una reducción del 15% al 30% de las complicaciones crónicas de la DM a largo plazo. (79)

Otro beneficio del orlistat fue una mejoría significativa en el perfil lipídico: reducción de LDL (12,8% orlistat *vs.* 5,1% placebo; $p < 0,001$) y aumento de HDL (9,1% orlistat *vs.* 6,4% placebo; $p < 0,01$), así como descenso de la presión arterial sistólica y diastólica en los 4 años de intervención.

En conclusión, la única droga actualmente aprobada en la Argentina para el tratamiento de la obesidad es el orlistat. Su uso está indicado como complemento de la dieta, el ejercicio físico y la terapia cognitivo-conductual en pacientes con un IMC > 30, o cuando el IMC es > 27 y se asocia con comorbilidades como DM, HTA y dislipidemia (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la obesidad está indicado en pacientes con un IMC de 40 o mayor o de entre 35 y 40 acompañado de comorbilidades de riesgo alto (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

Deben tener un riesgo quirúrgico aceptable, edad entre 18 y 65 años, una obesidad mantenida durante 5 años y fracaso de tratamiento médico previo. Una condición muy importante es la seguridad de la cooperación del paciente a largo plazo, incluido el compromiso de concurrir para su seguimiento.

Se excluyen los pacientes con alteraciones psiquiátricas, patología suprarrenal o tiroidea que pueda ser causante de la obesidad, adicciones, oposición importante de la familia a la intervención, expectativas poco realistas de los resultados de la intervención, enfermedades de base que acarrear un riesgo elevado de complicaciones, como insuficiencia cardíaca y/o

respiratoria grave o cualquier otra patología de base que conlleve riesgo de vida para el paciente.

Los procedimientos se clasifican según su mecanismo de acción en restrictivos, como la banda gástrica ajustable, la gastroplastia vertical con banda y la manga gástrica, en malabsortivos, como el *bypass* yeyunoileal y el *bypass* yeyunocólico, y en mixtos, como son el *bypass* gástrico, el *switch* duodenal y la derivación biliopancreática.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad ha demostrado un beneficio importante en los pacientes con obesidad mórbida. En los sometidos a un *bypass* gástrico disminuyó en un 50% el riesgo de padecer enfermedad coronaria a los 10 años, en base al puntaje de Framingham en obesos clase II y III. Asimismo, cuando los pacientes fueron divididos en subgrupos, se estimó que la cirugía previno 6 eventos coronarios cada 100 pacientes en obesos diabéticos. (80, 81)

Un estudio comparativo conformado por 5.746 obesos mórbidos, de los cuales a 1.035 se les realizó una cirugía bariátrica (*bypass* gástrico y gastroplastia vertical con banda), con un seguimiento a 5 años, mostró que el tratamiento quirúrgico tuvo una incidencia menor de enfermedades cardiovasculares, 4,7% y 26,7% para el grupo operados y no operados, respectivamente. Asimismo, la mortalidad fue del 0,68% y del 6,17%, lo que se traduciría en una reducción en el riesgo de mortalidad del 89% en sujetos con pérdida del 67% del exceso de peso. (82)

En el estudio de Utah se observó una disminución del 40% de la tasa de muerte global en sujetos obesos operados con *bypass* gástrico con un seguimiento a 7,1 años. Cuando se analizó la causa de muerte específica, el grupo de pacientes operados mostró una disminución del 56% para la enfermedad coronaria, del 92% para la diabetes y del 60% para el cáncer. Sin embargo, se identificó un incremento en la tasa de mortalidad por causas ajenas a enfermedades, como accidentes y suicidios en el grupo de sujetos operados. (83)

Datos presentados en la reunión de la Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica de 2011 revelan que la cirugía bariátrica reduce significativamente la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte prematura en más de 4.000 pacientes con obesidad mórbida. Luego de ajustar para distintos parámetros, incluido el puntaje de riesgo de Framingham, los investigadores refieren que la cirugía bariátrica se asoció con una reducción significativa del 71% del riesgo de infarto de miocardio en hombres obesos con diabetes, en relación con los controles, no así en las mujeres. (84)

Conclusión

La obesidad es uno de problemas más importantes para la salud pública a nivel mundial y las estadísticas nacionales muestran un ascenso preocupante en su prevalencia.

Existe un nivel de evidencia A que asocia a la obesidad como factor de riesgo de eventos cardiovasculares y que su tratamiento disminuye su riesgo.

Bibliografía

1. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1995;854:1-452.
2. VanItallie TB, Lew EA. Overweight and underweight. En: Lew EA, Gajewski J, editors. Medical Risks: Trends in Mortality by Age and Timed Elapsed. Vol 1. New York: Praeger; 1990. Chapter 13.
3. VanItallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985;103:983-8.
4. Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity. A reassessment. JAMA 1987;257:353-8.
5. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care 1994;17:961-9.
6. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres J. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. Am J Clin Nutr 1996;64:685-93.
7. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. Int J Obes 2010;34:949-59.
8. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Bautista L, Franzosi M, Commerford et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case control study. Lancet 2005;366:1640-9.
9. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Ministerio de Salud de la República Argentina. 2006. <http://www.msal.gov.ar/htm/site/enyny/site/default.asp>
10. Organización Mundial de la Salud. Estrategia global para la salud alimenticia, y la actividad física, 2003. Disponible en www.who.int. Acceso realizado en Nov 11, 2003.
11. International Obesity Task Force Disponible en www.who.int. Acceso realizado en Nov 13, 2003.
12. De Girolami DH, Freylejer C, González C, Mactas M, Slobodianik N, Jáuregui Leyes P y col. Descripción y análisis del índice de masa corporal y categoría ponderal por edades, en un registro de 10.338 individuos de la República Argentina. Grupo de Trabajo de Valoración Nutricional de la SAN. Actualización en Nutrición 2003;4(2).
13. www.msal.gov.ar/argentina_saludable/pdf/unidad-de-vigilancia-de-enfermedades-no-transmisibles.pdf
14. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol 2011;11:85-97.
15. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117:241-50.
16. Federico A, D'Aiuto E, Borriello F, Barra G, Gravina AG, Romano M. Fat: A matter of disturbance for the immune system. World J Gastroenterol 2010;16:4762-72.
17. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900.000 adults: Collaborative analysis of 57 prospective studies. Lancet 2009;373:1083-96.
18. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L; NEDCOM, the Netherlands Epidemiology and Demography Compression of Morbidity Research Group. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Ann Intern Med 2003;138:24-32.
19. Guía Práctica para el manejo de la Obesidad en el Adulto. 2010 Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos de la Alimentación. SAOTA.2010. Accedido el 21 de noviembre de 2011 en www.saota.org.ar
20. Eckel RH, Kraus RM. American Heart Association Call to Action: Obesity as a major risk factor for coronary heart disease. Circulation 1998;97:2099-100.
21. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP Obesity is an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 years follow up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983;67:968-77.
22. Kenchaiah S, Evans J, Levy D, Wilson P, Benjamin E, Larson M, et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 2002;347:305-13.

23. Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh Day Adventist men. *Int J Obes* 1991;15:397-406.
24. Alshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:1138-45.
25. Garson A, Engelhard C. Attacking obesity: lessons from obesity. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1673-5.
26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
27. Pasca AJ, Pereiro GG, Spairani SD, en representación de los investigadores del Heart Care Network Argentina (HCNA). Obesidad y prevención secundaria en la República Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2003;32:44-9.
28. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, et al. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: A meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 person. *Arch Intern Med* 2007;167:1720-8.
29. Baron RB. Obesity. En: Feldman M, Christensen J. Behavioral medicine: a guide for clinical practice. Section III Health-related behavior. New York, NY: Lange Medical Books/McGraw Hill; 2008. Chapter 19.
30. Poirier P, Giles T, Bray G, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific statement on obesity and heart disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898-918.
31. Árnölv J, Ingelsson E, Sundström J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010;121:230-6.
32. Aranceta J, Foza M, Gilc B, Joverd E, Mantillae T, Millánd J y col. Documento de consenso: obesidad y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:196-233.
33. Kannel WB, Garrison RJ, Dannenberg AL. Secular blood pressure trends in normotensive persons: the Framingham study. *Am Heart J* 1993;125:1154-8.
34. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005;111:1448-54.
35. Dyer AR, Elliott P, Shipley M, Stamler R, Stamler J. Body mass index and associations of sodium and potassium with blood pressure in Intersalt. *Hypertension* 1994;12:1433-7.
36. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009;52:65-73.
37. Neovius M, Sundstrom J, Rasmussen F. Combined effects of overweight and smoking in late adolescence on subsequent mortality: nationwide cohort study. *BMJ* 2009;338:b496.
38. Després JP. Excess Visceral Adipose Tissue. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1887-9.
39. Ades PA, Savage PD. The obesity paradox: perception vs knowledge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:112-4.
40. Dorner T, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012;155:56-65.
41. Arena R, Lavie C. The obesity paradox and outcome in heart failure: is excess bodyweight truly protective? *Future Cardiol* 2010;6:1-6.
42. Lavie C, Milani R, Ventura H. Risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-32.
43. Pencina M, D'Agostino RB, Fox CS, Vasan RS, Kannel WB. Obesity is independently associated with long-term risk of cardiovascular mortality and underweight with risk of non-cardiovascular mortality in Framingham offspring cohort. *Circulation* 2009;120:S508.
44. Benderly M, Boyko V, Goldbourt U. Relation of body mass index to mortality among men with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2010;106:297-304.
45. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Armamento-Villareal R, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364:1218-29.
46. Smith DL Jr, Nagy TR, Allison DB. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. *Eur J Clin Invest* 2010;40:440-50.
47. Das SK, Gilhooly CH, Golden JK, Pittas AG, Fuss PJ, Cheatham RA, et al. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1023-30.
48. Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 2003;92:50-4.
49. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in obese coronary patients. *Am J Cardiol* 1997;79:397-401.
50. Eilat-Adar S, Eldar M, Goldbourt U. Association of intentional changes in body weight with coronary heart disease event rates in overweight subjects who have an additional coronary risk factor. *Am J Epidemiol* 2005;161:352-8.
51. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F, Thomas RJ, Squires RW, et al. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index. *Eur Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:336-40.
52. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:657-67.
53. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Grimm R, Cornell J, Summerbell CD, et al. WITHDRAWN: Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8;(4):CD000484.
54. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35:544-9.
55. MacMahon S, Collins G, Rautaharju P, Cutler J, Neaton J, Prineas R, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial. *Am J Cardiol* 1989;63:202-10.
56. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225-36.
57. Flum DR, Dellinger EP. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg* 2004;199:543-51.
58. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
59. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741-52.
60. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004;240:416-24.
61. Batsis JA, Romero-Corral A, Collazo-Claveli ML. Effect of bariatric surgery on the metabolic syndrome: a population-based, long-term controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008;83:897-906.
62. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Claveli ML, Thomas RJ, Romero-Corral A, Somers VK, et al. Cardiovascular risk after bariatric surgery for obesity. *Am J Cardiol* 2008;102:930-7.

63. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H, Sjöström L. Differentiated long-term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36:20-5.
64. Safer DJ. Diet, behavior modification, and exercise: a review of obesity treatments from a long-term perspective. *South Med J* 1991;84:1470-4.
65. The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults Bethesda, MD National Heart, Lung, and Blood Institute. North American Association for study of obesity 2000. Accedido el 21 de Febrero de 2011 en http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf.
66. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, et al. The Metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010;170:478-84.
67. National Institute for Health and Clinical Excellence. December 2006. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children.
68. Poirier P, Després J. Exercise in weight management of obesity. *Cardiol Clin* 2001;19:459-70.
69. Braguinsky J. Obesidad. Saberes y conflictos. Cap 38. Editorial Acindes.
70. Lerman J, Iglesias R. Enfoque integral del síndrome metabólico. 2.a ed. Cap16. Buenos Aires: Editorial Intermédica; 2009.
71. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropranolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2000;343:1826-32.
72. DeWald T, Khaodhilar L, Donahue MP, Blackburn G. Pharmacological and surgical treatments for obesity. *Am Heart J* 2006;151:604-24.
73. Yoshida T, Sakane N, Umekawa T, Yoshioka K, Kondo M, Wakabayashi Y. Usefulness of mazindol in combined diet therapy consisting of a low-calorie diet and Optifast in severely obese women. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14:125-13.
74. Hansen D, Astrup A, Toubro S, Finer N, Kopelman P, Hilsted J, et al; STORM Study Group. Predictors of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity. Results from the European multi-centre STORM trial. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:496-501.
75. Van Gaal LF, Wauters MA, Peiffer FW, De Leeuw IH. Sibutramine and fat distribution: is there a role for pharmacotherapy in abdominal/visceral fat reduction? *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(Suppl 1):S38-40.
76. James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363:905-17.
77. Després JP, Golay A, Sjöström L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
78. Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
79. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61.
80. Torquati A, Wright K, Melvin W, Richards W. Effect of gastric bypass operation on Framingham and actual risk of cardiovascular events in class II to III obesity. *J Am Coll Surg* 2007;204:776-82.
81. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
82. Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, Look D, Auger S, McLean AP, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004;240:416-23.
83. Adams TD. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
84. American Society for Metabolic & Bariatric Surgery (ASMBS) 2011 Annual Meeting.

10. ASPECTOS PSICOSOCIALES

Coordinador: Dr. Carlos Szejfman^{MTSAC}

**Miembros: Dras. Sara Costa de Robert^{MTSAC},
Silvina Waldman, Lic. Alix Utne**

Introducción

Las relaciones y complejas interacciones entre la enfermedad cardiovascular y el sistema nervioso son reconocidas y descritas desde la antigüedad en distintos textos médicos, religiosos y filosóficos.

Sin embargo, la aparición en los últimos diez años de estudios poblacionales como el INTERHEART (1) y el INTERSTROKE (2) han comprobado lo que antes eran suposiciones, a saber, la relevante influencia de los factores de riesgo psicosociales como predisponentes de enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.

Asimismo, distintos conceptos de salud mental se han correlacionado en nuestro medio con la enfermedad cardiovascular. (3, 4)

Recientemente, los mecanismos fisiopatológicos que explican la relación entre corazón y cerebro, incluyendo desregulación neuroendocrina, predisposición genética y disfunción vascular, se han estudiado extensamente. Podemos entender entonces cómo la depresión, la ansiedad, la ira, el estrés y el aislamiento social afectan al sistema cardiovascular.

Como señalara el Dr. Carlos Nijensohn en 1978, los factores psicosociales intervienen no sólo en el desencadenamiento de la enfermedad cardiovascular, sino que también deben tenerse en cuenta en la prevención y la rehabilitación. (5)

El primer concepto que es necesario aclarar es que cuando hablamos de enfermedad cardiovascular nos referimos a los múltiples aspectos en que ella se presenta, como la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad cerebrovascular, la arteriopatía periférica, la insuficiencia cardíaca (IC), etc.

El segundo concepto es que estos factores psicosociales se interrelacionan y enlazan con otros reconocidos como, por ejemplo, el tabaquismo, la obesidad y el sedentarismo, no sólo en su aparición, sino también en su tratamiento.

Por otra parte, condicionan la evolución de la enfermedad cardiovascular, sobre todo en la adherencia al tratamiento farmacológico e higiénico-dietético.

Si bien la prevención es un continuo, lo concreto es que la mayoría de los pacientes toman conocimiento de la existencia de los factores psicosociales luego de la producción de un evento o el diagnóstico de una anomalía, por ejemplo, HTA.

Por ello, el conocimiento del profesional médico de estos factores es crítico y la intervención que los tenga en cuenta es relevante. Es en este sentido que para los factores psicosociales la concepción de síntoma toma gran valor.

El síntoma como una manifestación que trae el paciente para tomar conciencia de su historia y su presente como un "cable a tierra". Como un despertador de su conciencia. (6)

Por otra parte, el médico debe escuchar lo que ocurre con el enfermo. Primero, desde el punto de vista objetivo, el de la ciencia médica; luego, desde el punto de vista social. Y finalmente, en la propia experiencia del enfermo, o sea, la dimensión subjetiva de lo que le acontece.

Para el término único en castellano de enfermedad, el inglés utiliza tres vocablos, *disease*, *illness* y *sickness*, que es preciso discriminar para detectar y evaluar los factores de riesgo psicosociales en los pacientes cardiovasculares. (7)

Disease es un proceso patológico, frecuentemente físico, que implica una desviación de la norma biológica y cuya objetividad se vuelve perceptible porque se puede ver, tocar, medir, oler o inferir por un registro. Un ejemplo de ello es el infarto. Es el hecho central desde la perspectiva médica a prevenir.

Illness es un sentimiento, una experiencia de encontrarse mal, percibido subjetivamente por el paciente. Es central en la interrogación y evaluación de los factores psicosociales en la enfermedad cardiovascular.

La depresión, el estrés, la ira, la vulnerabilidad son sentimientos del paciente no siempre medibles y que por otra parte no figuran en las anamnesis estructuradas de la gran mayoría de las instituciones médicas.

En general, los aspectos que conforman el *illness* no forman parte del interrogatorio e incorporarlos es una tarea básica de este Consenso.

Sickness, en cambio, es la dimensión social de enfermar y también se relaciona estrechamente con la prevención de la enfermedad cardiovascular. De allí que el aislamiento social sea un predictor de eventos negativos en los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM).

Como primera conclusión, toda anamnesis de un paciente cardiovascular debe contemplar interrogantes acerca de los factores psicosociales:

- Estrés económico.
- Estrés familiar y/o marital.
- Estrés laboral.
- Depresión.
- Ira-hostilidad.
- Aislamiento social-soporte afectivo.
- Eventos significativos relacionados con pérdidas vividos en los últimos años.
- Percepción de pérdida de control ante situaciones.

Estos aspectos pueden ser relevados mediante la entrevista y/o cuestionarios especializados.

Mecanismos fisiopatológicos que asocian la disfunción neurológica con los factores psicosociales y la salud cardiovascular

La interacción entre el sistema cardiovascular y el sistema nervioso es compleja y sólo recientemente se ha comenzado a entenderla (Figura 1). Se ha estudiado la relación entre las enfermedades coronarias y vasculares y la depresión y otros afectos negativos, como

la ansiedad, el estrés crónico, el estrés postraumático y el aislamiento social. Por una parte, la depresión, el aislamiento y la ansiedad acompañan frecuentemente a otros factores de riesgo (p. ej., falta de adherencia al tratamiento médico) y, por otra parte, los mecanismos (p. ej., niveles de serotonina) se asocian con disfunciones endoteliales y vasculares. Así, la regulación de serotonina tiene un mecanismo en la regulación de las disfunciones del estado de ánimo y del humor, al igual que en el sueño y el apetito y actualmente se sabe que también es un componente de la función plaquetaria. Otras vías de interacción comunes son el eje adrenohipotalámico, la regulación de células progenitoras endoteliales, la disfunción de células inflamatorias y la predisposición genética a disfunciones vasculares y psicológicas. (8)

Predisposición genética

Si bien tanto en la clínica psiquiátrica como en la cardiológica los antecedentes de depresión y enfermedad cardiovascular son registrados y comprobamos su traslado generacional, recientemente se han podido identificar genes específicos que relacionan la depresión y otros afectos negativos con la reactividad plaquetaria, la inflamación y la regulación del sistema nervioso autónomo. (9)

La asociación genética más fuerte es entre marcadores de disfunción endotelial y agregación plaquetaria y el reclutamiento de células inflamatorias que lesionan el endocardio.

Serotonina

Este neurotransmisor tan importante en la regulación del humor afecta directamente a las células endoteliales y el músculo liso vascular.

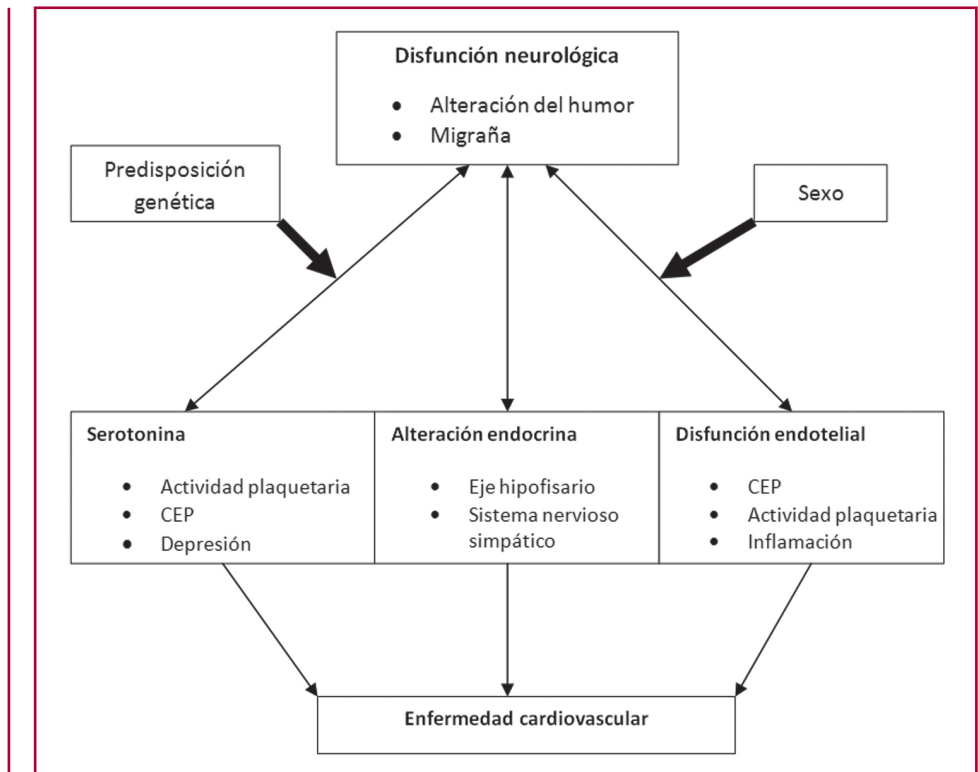
Las células endoteliales microvasculares del cerebro humano tienen receptores de serotonina y tanto la serotonina como su transportador SERT producen hipertensión pulmonar y regulan factores como la actividad plaquetaria, la disfunción endotelial, la musculatura lisa y la mitogénesis celular endotelial. Por ejemplo, ante un daño endotelial, la serotonina almacenada en las plaquetas promueve la agregación plaquetaria.

En la regulación de la serotonina interviene el SERT, que es un transportador que recoge serotonina desde fuera de la célula hacia ésta y hacia el sitio de acción de sus receptores selectivos.

Distintas combinaciones genéticas que afectan la expresión del SERT (transportador de serotonina) están relacionadas con disposición depresiva y un riesgo aumentado de eventos cardíacos e infarto de miocardio. (10)

Distintos estudios han mostrado vías comunes genéticas que expresan vulnerabilidad, tanto para la depresión como para la inflamación, lo cual puede explicar el riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares en pacientes depresivos.

Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos que asocian los factores psicosociales con la disfunción neurológica y la enfermedad cardiovascular. CEP: Células endoteliales progenitoras.



Estrés mental como inductor de isquemia miocárdica

La activación del sistema simpático se produce a través del incremento de la presión arterial y del ritmo cardíaco que genera el estrés. En pacientes con enfermedad cardiovascular, el estrés mental provoca isquemia miocárdica por un desequilibrio entre la oferta y la demanda del miocardio o vía espasmo. Así, la isquemia miocárdica inducida por el estrés mental se ha identificado como un factor de mala evolución en pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que la activación del sistema nervioso simpático por un estresor aumenta la vulnerabilidad de IAM. (11)

Disfunción endotelial por depresión

La depresión afecta a la homeostasis endotelial y numerosos estudios han mostrado la asociación entre depresión y vasodilatación atenuada por disfunción endotelial. Estos estudios probarían la asociación entre depresión, disfunción endotelial y aterosclerosis subclínica.

Las células endoteliales progenitoras (CEP), que se generan básicamente en la médula ósea, cumplen un papel importante en el mantenimiento de la integridad vascular.

Los factores psicosociales influyen en el sistema nervioso autónomo a través de las CEP circulantes que producen cefaleas, jaquecas y disfunción endotelial.

Por otra parte, la depresión produce un aumento de la reactividad y la agregación plaquetaria. (12)

Hormonas y efectos negativos

En relación con el eje hipotálamo-hipofisario y su expresión bioquímica en los niveles de cortisol, los mecanismos se conocen poco y se encuentra disminución del cortisol en pacientes con hostilidad y aislamiento social. (13)

A pesar de estos avances en el conocimiento de la fisiopatología de la interacción del cerebro y el corazón, el conocimiento aún no es completo y hacen falta nuevos estudios y herramientas de detección.

Estudio interheart

Sin duda, el gran cambio en los diez años que median entre el anterior Consenso y el presente es la aparición del estudio INTERHEART.

Abarcó 52 países e incluyó 15.152 pacientes y 14.820 controles y el diseño trató de examinar la relación entre tabaquismo, historia de hipertensión arterial o diabetes, diámetro abdominal, patrones dietéticos, actividad física, consumo de alcohol, apolipoproteínas en sangre, factores psicosociales e infarto de miocardio. (1)

Los factores psicosociales de riesgo, que incluyeron estrés laboral, estrés financiero, estrés en el hogar, depresión y percepción de pérdida de control ante situaciones, fueron más comunes entre los pacientes con infarto que en la población control y responsables del 32,5% del riesgo de padecer un IAM.

Lo importante es que los factores psicosociales estudiados son ligeramente menos frecuentes que el

tabaquismo pero iguales que la hipertensión y la obesidad como determinantes en la aparición de un IAM.

Este estudio que demuestra la clara incidencia de los factores psicosociales como de riesgo de producir un IAM tanto en hombres como en mujeres, en todos los grupos etarios y en todas las regiones del mundo analizadas, hoy en día hace que cualquier intervención médica cardiológica, desde una simple consulta a una cirugía compleja, que no los tenga en cuenta carezca de consistencia médica.

El estrés psicosocial fue analizado con preguntas sencillas referidas a si se sentían irritables, ansiosos, o con alteraciones del sueño en los últimos 12 meses debido a dificultades financieras, en el trabajo o en el hogar.

La falta de control psíquico se interrogó con seis preguntas referidas a su respuesta frente a situaciones cotidianas y su perspectiva frente al futuro.

Para detectar depresión, fueron preguntados si en los últimos 12 meses se habían sentido tristes, grises o deprimidos por dos o más semanas consecutivas y también si tenían falta de interés, sensación de fatiga crónica, cambios del peso corporal, dificultades del sueño, problemas de concentración o pensamientos negativos y/o de muerte.

En conclusión, la importancia de los factores psicosociales es relevante y debe interrogarse sobre ellos en toda consulta cardiológica en el marco de la prevención, intervención y rehabilitación cardiovascular.

Los factores psicosociales como la depresión, ansiedad, ira, estrés y aislamiento deben tenerse en cuenta y considerarse como factores predisponentes y desencadenantes de eventos cardiovasculares. Toda anamnesis de un paciente que haya sufrido un evento coronario o se encuentre en riesgo de sufrirlo debe incluir la búsqueda de depresión, ira, ansiedad, estrés económico, familiar o laboral, aislamiento psicosocial, pérdida de afectos o valores significativos y percepción de la pérdida de control ante situaciones determinadas (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**). En caso de detectarse o sospecharse la presencia de alguno de estos síntomas, el paciente debe ser puesto en contacto con el personal del equipo de salud mental (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

Depresión y enfermedad cardiovascular

Detección de depresión

Se calcula que la incidencia anual de depresión en la población general se encuentra cercana al 7% y durante toda la vida es del 16%. (14) Distintos estudios epidemiológicos demuestran que la presencia de depresión duplica el riesgo de desarrollo de enfermedad coronaria en pacientes sanos (15) y acelera su progresión en mujeres que ya la padecen. (16)

Por otro lado, entre los pacientes que se internan por síndrome coronario agudo, casi el 20% presenta síntomas depresivos graves, duplicando o triplicando la mortalidad, aun ajustando por la fracción de eyección y factores de riesgo cardiovascular tradicionales. (17-19)

Una publicación reciente del ACC/AHA sugiere la utilización del cuestionario reducido del Patient Health Questionnaire (PHQ), el PHQ-2, como método de detección de depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular. (20, 21) Con un formato en dos preguntas, evalúa la frecuencia del ánimo deprimido y la anhedonia:

- Durante las últimas dos semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado los siguientes problemas?:

 1. Tener poco interés o placer en hacer las cosas.
 2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a, o sin esperanza.

Para cada pregunta, las opciones de respuesta son nunca (puntaje 0), varios días (puntaje 1), más de la mitad de los días (puntaje 2), casi todos los días (puntaje 3). Por lo tanto, el puntaje del PHQ-2 puede ir de 0 a 6. Se estima que 3 es un punto de corte óptimo, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 92%. (20)

La recomendación de la AHA sugiere el uso del PHQ-2 en todo paciente con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Nuestra recomendación es también aplicar el cuestionario no sólo en pacientes con antecedentes cardiovasculares, sino también incluir a aquellos con factores de riesgo cardiovascular. En el caso de un resultado del PHQ-2 > 3 en pacientes ambulatorios, el médico tratante podrá aconsejar al paciente la consulta con un terapeuta para completar su evaluación y eventual tratamiento (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).

En pacientes internados, el empleo del PHQ-2 debería formar parte de la anamnesis inicial del paciente, siempre y cuando su condición clínica lo permita. En estos casos, cuando el resultado del PHQ-2 es mayor de 3 se sugiere la interconsulta con un terapeuta entrenado para tratar pacientes con patología cardiovascular, para completar su evaluación y eventual tratamiento (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C**).

En pacientes con PHQ-2 > 3 que van a ser sometidos a procedimientos se sugiere la derivación a un terapeuta entrenado en el tratamiento de pacientes con patología cardiovascular, para completar su evaluación y eventual tratamiento, como parte de la psicoprofilaxis (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C**).

Tratamiento de la depresión en pacientes coronarios

A pesar de que el rastreo de depresión y su tratamiento no ha demostrado hasta el momento que mejore los pronósticos cardiovasculares, ciertos antidepresivos y/o psicoterapias han mostrado que son seguros, lo cual permite mejorar la calidad de vida del paciente, reducir los síntomas de depresión y mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico e higiénico-dietético. (22-24)

Con respecto al tratamiento farmacológico, en diversos estudios clínicos se ha evaluado la seguridad del tratamiento con fluoxetina, sertralina (SADHART, ENRICHED), citalopram (CREATE) y mirtazapina (MIND-IT). (17, 25-29) La evidencia más fuerte de seguridad es para los inhibidores de la recaptación de serotonina, los

cuales han demostrado que son seguros y efectivos en el tratamiento de la depresión en estos pacientes, por lo que constituyen el grupo de antidepresivos indicados. Por lo tanto, en caso de ser necesario, la psicoterapia puede complementarse con tratamiento farmacológico, que debe estar supervisado por un profesional idóneo en el manejo de psicofármacos; los inhibidores de la recaptación de serotonina son el grupo farmacológico con mayor nivel de evidencia en el tratamiento de individuos con patología cardiovascular (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

La psicoterapia puede ser de ayuda en el tratamiento de la depresión en pacientes con patología cardiovascular, y en algunos casos puede ser igualmente beneficiosa que el tratamiento farmacológico. Los estudios clínicos sugieren que las terapias más efectivas para el tratamiento de depresión mayor son la terapia cognitivo-conductual y la terapia interpersonal. (17, 27, 30) Sin embargo, nuestro país tiene una tradición de psicoanálisis que lo convertiría en la terapia más disponible. (4)

En la medida de lo posible, los pacientes deberían ser derivados a profesionales entrenados en trastornos del ánimo en pacientes con patología cardiovascular.

El ejercicio aeróbico y la rehabilitación cardiovascular también pueden reducir los síntomas depresivos, al mismo tiempo que mejoran el estado de salud del paciente. Hay que comprender que a veces es la depresión la que actúa como una barrera para los programas de rehabilitación, por lo que es importante identificar a estos pacientes y ofrecerles un tratamiento. (31-33)

Resiliencia y estrés psicosocial

Los factores estresantes impactan en los individuos de manera diferente; además, ciertas características individuales atenúan los efectos nocivos del estrés. Se ha propuesto a la resiliencia como un factor que opera en ese sentido.

Resiliencia es un vocablo que proviene del latín, *resilio*, que significa volver atrás, (34) volver de un salto, resaltar, rebotar. Este término se utiliza en la ingeniería civil para describir la capacidad de un material de recobrar su forma original después de ser sometido a una presión deformadora. Las ciencias sociales lo han adoptado para caracterizar la aptitud de aquellos individuos que, a pesar de haber nacido y vivir en situaciones de alto riesgo, se desarrollan psicológicamente sanos y exitosos. (35)

La resiliencia ha sido definida por distintos autores como la habilidad para surgir de la adversidad, adaptarse, recuperarse y acceder a la vida significativa y productiva, (36) historia de adaptaciones exitosas en el individuo que se ha visto expuesto a eventos de vida estresantes, (37) y la cualidad que hace posible que las personas enfrenten la adversidad. (38) Estresores internos y externos están siempre presentes y la habilidad para hacerles frente está influida por las adaptaciones que surgen de experiencias previas. (39)

Algunas de las características de los individuos resilientes, entre otras, son: inteligencia y habilidad en la

resolución de problemas, el desarrollo de vínculos afectivos externos, el apego parental, por lo menos con alguno de sus padres, tener un enfrentamiento activo como respuesta a las situaciones o factores estresantes. (40)

Los primeros estudios se realizaron en niños y adolescentes, mientras que trabajos posteriores ponen el acento en comprender por qué los individuos se adaptan luego de una situación de estrés o trauma (39, 41) y, más aún, cómo puede definirse un crecimiento positivo o adaptación seguido por períodos de ruptura homeostática. (42)

Estudios recientes en adultos jóvenes demuestran que la resiliencia se asocia de forma negativa con la neurosis y de manera positiva con la extraversión, la conciencia y el conocimiento. (43)

Algunos autores también han considerado los aspectos biológicos de la resiliencia. Por ejemplo, durante períodos de estrés mayor, en los que suele haber una alta producción de catecolaminas, los individuos resilientes tienen una respuesta atenuada. (44)

En los últimos años se incrementó la evidencia acerca de que la resiliencia puede tener validez biológica y ser detectada por mediciones elevadas de dehidroepiandrosterona (DHEA), neuropéptido Y, galanina y testosterona, y aumentos en el receptor 5-HT_{1A} y en la función del receptor de benzodiazepinas. (45) La DHEA es una hormona secretada por la glándula adrenal en respuesta al estrés. El efecto beneficioso antiestrés en animales de esta hormona se conoce desde hace décadas. Estudios recientes en soldados mostraron que los individuos con DHEA más elevada tenían un mejor desempeño durante la navegación submarina que aquellos con DHEA reducida. Las tareas propias de la navegación submarina están relacionadas con el hipocampo, un área del cerebro muy sensible a los efectos negativos del estrés. En esa circunstancia, la DHEA actuaría como amortiguador del estrés, en parte, por modulación de los receptores de esa región cerebral. (46)

El concepto de resiliencia está suficientemente afianzado y su importancia se incrementa. Connor y Davidson (2003) desarrollaron una escala CD-RISC, que fue aplicada a una muestra de la comunidad, pacientes externos de atención primaria y pacientes psiquiátricos externos, en ensayos clínicos sobre trastornos de la personalidad y en dos ensayos clínicos acerca de trastornos provocados por estrés postraumático. Según los autores, la escala mostró propiedades psicométricas y pudo distinguir a las personas con resiliencia alta o baja. (39)

Es conocido el efecto del estrés psicosocial crónico (EPC) sobre el sistema cardiovascular, ya que incrementa los factores de riesgo tradicionales, entre ellos la HTA y las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, debe considerarse que los individuos tienen distintos comportamientos frente al estrés, probablemente definidos por la habilidad genética para mantener una actividad basal apropiada en respuesta a los estímulos estresantes, y por su interrelación con el medio ambiente familiar y social. (1)

En base a estas consideraciones se podría inferir que las personas con resiliencia baja expuestas a EPC tendrían un riesgo incrementado de padecer HTA.

Se realizó un estudio preliminar para determinar si la resiliencia baja (RB) frente al EPC se vinculaba con la HTA, y si esa asociación tenía relación con el patrón de activación neurohormonal. Cincuenta y tres pacientes, normotensos o hipertensos no tratados, completaron dos cuestionarios, uno para medir el EPC y otro la escala de resiliencia CD-RISK.

Según datos preliminares, el porcentaje de hipertensos e individuos con incremento de la circunferencia de la cintura fue superior en los pacientes con RB expuestos a EPC. El EPC unido a RB sería un factor de riesgo para HTA. Los niveles de cortisol en orina de 24 horas fueron más elevados en los hipertensos con RB sometidos a EPC. (3) Futuros estudios con un número mayor de pacientes permitirán corroborar o refutar las hipótesis planteadas e investigar la asociación del EPC en pacientes RB y daño vascular temprano.

En los últimos tiempos se ha desarrollado un protocolo de investigación para evaluar un programa de entrenamiento tendiente a incrementar la resiliencia, denominado REDY. Serán objeto de estudio el EPC, la depresión, la ansiedad, la actividad física y los factores de riesgo cardiovascular. (47)

Como puede apreciarse, no sólo comienza a reconocerse la RB como un factor de riesgo, sino que también se plantean estrategias para incrementar la resiliencia.

Estudios recientes han comenzado a identificar factores medioambientales, genéticos, epigenéticos y neurales subyacentes a la resiliencia, y han mostrado que ésta es mediada por cambios adaptativos en varios circuitos neuronales que involucran neurotransmisores y cambios moleculares. Tales cambios inciden sobre el funcionamiento de los circuitos neuronales que regulan el temor, la reactividad de las emociones y el comportamiento social, todos intervinientes en la adaptación exitosa frente al estrés. (48)

Los corticoides coordinan la función de células y órganos junto con otros mediadores de la respuesta al estrés durante un período que va de segundos a horas, días o semanas, o en forma permanente. Ante estímulos estresantes, las hormonas ejercen su acción influidas por dos tipos de receptores, los cuales controlan la reacción inicial al estrés y las fases adaptativas tardías. (49) Conocer cómo contribuye el balance entre el estrés y la respuesta adaptativa a la resiliencia y la salud constituye un desafío para los actuales investigadores.

Personalidad tipo "a" y personalidad tipo "d"

Ya en 1959, Meyer Friedman y Ray Rosenman, dos cardiólogos estadounidenses, observaron en personas que habían sido afectadas por un IAM el deseo de ser exitosos, alta competitividad, impaciencia y un alto nivel de alerta física y mental. Introdujeron un conjunto de características de comportamiento para describir la forma en que se comportaban estos pacientes y lo llamaron "patrón de conductas tipo A". Desde entonces

se lo considera un factor de riesgo independiente en el surgimiento y desarrollo de los trastornos cardiovasculares, tan determinante como los factores de riesgo biológicos. Por muchos años, la investigación cardiovascular se enfocó sobre este patrón. (50)

Sin embargo, actualmente hay quienes consideran que ciertos aspectos de la personalidad "tipo A" son positivos debido a que podrían funcionar como mecanismos defensivos. (51)

Recientemente, Johan Denollet y su grupo de investigadores han sugerido que la personalidad "tipo D" (de *distrés*) puede ser una influencia importante en el desarrollo de la patología cardiovascular. (52)

La personalidad tipo D se define como un rasgo de personalidad caracterizado por la afectividad negativa y por la inhibición social. Estos factores se asocian para aumentar el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares y el riesgo de mortalidad en pacientes cardíacos.

Por afectividad negativa se entiende la tendencia a preocuparse y a tener una visión pesimista de las cosas, acompañada a menudo de sentimientos de infelicidad o irritación, síntomas depresivos, tensión crónica y un nivel bajo de bienestar subjetivo. Las personas con elevada afectividad negativa son más propensas a experimentar emociones negativas de manera estable, a lo largo del tiempo e independientemente de las situaciones, se muestran incapaces de enfrentar los estresores de la vida, tienen una visión negativa de sí mismas, presentan más síntomas somáticos y tienen un sesgo atencional hacia los estímulos adversos. (52)

La inhibición social se define por una tendencia a mantenerse distanciado de los demás, por inhibir a menudo la expresión de emociones (alexitimia) y conductas en la interacción social, y por niveles bajos de soporte social percibido. Son personas evitadoras y que tienen pocas capacidades comunicativas.

Se cree que la personalidad tipo D resulta un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y que podría actuar por dos vías: (52)

- La inhibición de la expresión emocional ayudaría al desarrollo y desencadenamiento de la enfermedad;
- La mayor propensión a la depresión y al aislamiento social aumentaría la mortalidad en pacientes con trastornos cardiovasculares.

Los pacientes cardíacos con personalidad tipo D tienen un incremento significativo en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, de manera independiente de los factores de riesgo tradicionales.

El estrés negativo (*distrés*), propio de la personalidad tipo D, puede provocar la enfermedad cardiovascular en forma directa o indirecta. En forma directa, el estrés al que está expuesto el sujeto influiría en los mecanismos fisiológicos que determinan la enfermedad cardiovascular. El estrés negativo también podría relacionarse con la enfermedad en forma indirecta por su influencia en comportamientos relacionados con la salud, como escasa adherencia al tratamiento, fallas al momento de cambiar los factores de riesgo, o por su influencia negativa en la comunicación con

los médicos. Todo esto incidiría en la gravedad de la enfermedad cardiovascular y en un incremento en el riesgo de mortalidad de estos pacientes. (52)

Los cardiólogos deben tener en cuenta que la personalidad tipo D es un factor independiente en el surgimiento y evolución de los trastornos cardiovasculares. Por lo tanto, aunque estén controlados los factores de riesgo biológicos, puede darse una mala evolución de acuerdo con la personalidad del paciente. (52, 53)

La consulta a tiempo puede ayudar a prevenir los efectos negativos de la personalidad tipo D sobre la salud física en particular y sobre la calidad de vida en general, ya que estos aspectos son modificables. Y en el caso de pacientes que ya presentan una patología cardíaca, un tratamiento psicológico adecuado puede ayudarlos a una mejor recuperación y a un mayor bienestar psicológico.

Factores socioeconómicos y enfermedad cardiovascular

La bibliografía internacional es extensa en la descripción de la relación que existe entre factores socioeconómicos y enfermedad cardiovascular.

El estado socioeconómico al momento de nacer es ya un predictor de enfermedad cardiovascular. (54)

El Dr. Carlos Tajer hace una detallada descripción de cómo los factores socioeconómicos se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis y sus efectos y concluye que las circunstancias sociales, económicas, catástrofes físicas o frustraciones culturales se asocian con el desarrollo de un infarto en sujetos vulnerables. (55)

También autores nacionales han referido la estrecha relación entre el aumento de la mortalidad cardiovascular y el descenso del Producto Bruto Interno (PBI), al demostrar cómo las crisis económico-financieras que afectaron al país en las últimas décadas se asociaron con mayor mortalidad cardiovascular. (56) Por ello sugieren que las crisis económico-financieras y su traslación a la reducción del PBI deberían considerarse como un factor de riesgo psicosocial cardiológico.

Bibliografía

- Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:953-62.
- O'Donnell M J, Xavier D, Liu L, Zhang H, Lim Chin S, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
- Costa de Robert S, Barontini M, Forcada P, Carrizo P, Ahumada L. Estrés psicosocial y baja resiliencia, un factor de riesgo de hipertensión arterial. *Rev Argent Cardiol* 2010;5:425-31.
- Utne AF, Szejtman C. Angioplastia coronaria e inconciente freudiano, ¿Alguna relación? *Revista Argentina de Cardiología Intervencionista* 2010;4:262-7.
- Consenso de Prevención Cardiovascular - Sociedad Argentina de Cardiología 2001. *Rev Argent Cardiol* 2001;Supl 1.
- Nasio JD. Los gritos del cuerpo. *Psicosomática*. 1. a ed. 3. a reimpresión. Buenos Aires: Paidós, Psicología Profunda; 2004.

- Bordelois I. A la escucha del cuerpo puente entre la salud y las palabras. 1. a ed. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2009.
- Park E, Pepine C. Pathophysiologic mechanisms linking impaired cardiovascular health and neurologic dysfunction: The year in review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2010;77(Suppl 3):S40-S45.
- McCaffery JM, Duan QL, Frasura-smith Barhdadi A, Lespérance F, Téroux P, et al. Genetic predictors of depressive symptoms in cardiac patients. *Am J Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150:381-8.
- Nakatani D, Sato H, Sakata Y, Shiotani I, Kinjo K, Mizuno H, et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;150:652-8.
- Hassan M, York KM, Li H, Li Q, Gong Y, Langae T, et al. Association of beta1-adrenergic receptor genetic polymorphism with mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2008;168:763-70.
- Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313-7.
- Grant N, Hamer M, Steptoe A. Social isolation and stress-related cardiovascular, lipid and cortisol responses. *Ann Behav Med* 2009;37:29-37.
- Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol* 2007;3:137-58.
- Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201-10.
- Janssen I, Powell LH, Matthews KA, Cursio JF, Hollenberg SM, Sutton-Tyrrell K, et al. SWAN study. Depressive symptoms are related to progression of coronary calcium in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study. *Am Heart J* 2011;161:1186-91.
- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289:3106-16.
- Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006;21:30-8.
- van Melle JP, de Longe P, Spijkerman TA, Tijssen TJ, Ormel J, van Velhuisen DJ, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-22.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003;41:1284-92.
- Whooley M, Avins AL, Miranda J, Brown WS. Case-finding instruments for depression: two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997;12:289-90.
- Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, Frasura-Smith N, Kaufmann PG, Lesperance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council of Quality of Care and Outcomes Research; endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation* 2008;118:1768-75.
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
- Glassman AH, Bigger JT, Gaffney M. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven years follow-up of SADHART participants. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1022-9.

25. Glassman AH, O'Connor CM, Califf R, Swedberg K, Schwartz K, Bigger JT Jr, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002;288:701-9.
26. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792-8.
27. Lesperance F, Frasere Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA* 2007;297:367-9.
28. Honig A, Kuyper A, Schene AH, van Melle JP, de Jonge P, Tullner DM, et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med* 2007;69:606-13.
29. Strik J, Honig A, Lousberg R, Lousberg AH, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000;62:783-9.
30. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl 4):1-45.
31. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sport Med* 2002;32:741-60.
32. Milani RV, Lavie CJ. Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med* 2007;120:799-806.
33. Blumenthal JA, Sherwood A, Rogers SD, Babyak MA, Doraiswamy PM, Watkins L, et al. Understanding prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy for persons with depression and heart disease: the UPBEAT study—rationale, design, and methodological issues. *Clin Trials* 2007;4:548-59.
34. Diccionario básico Latín-Español / Español-Latín. Barcelona, 1982.
35. ICCB/BICE Elements for a talk on resilience. Growth in the muddle of life. Ginebra, Suiza, 1994.
36. Luthar SS. Annotation: methodological and conceptual issues in research on childhood resilience. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:441-53.
37. Losèl F, Bliesener T, Kofler P. On the concept of invulnerability. Evaluation and first results of the Bielefeld project. p. 186-219. *Children at Risk. Assessment, Longitudinal Research and Intervention*. New York, USA: Walter de Gruyter; 1989.
38. Braming M, Löeser F, Skowronek H. *Children at Risk. Assessment, Longitudinal Research and Intervention*. New York, USA: Walter de Gruyter; 1989.
39. Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety* 2003;18:76-82.
40. Kotliarenco MA, Cáceres I, Fontecilla M. Estado de Arte en Resiliencia. Organización Panamericana de la Salud, Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Julio 1997.
41. Bonanno GA, Papa A, Lohmander K, Westphal M, Coifman K. The importance of being flexible. The ability to both enhance and suppress emotional expressions predicts long-term adjustment. *Psychological Science* 2004;15:482-87.
42. Richardson GE. The metatheory of resilience and resiliency. *J Clin Psychol* 2002;58:307-21.
43. Campbell-Sills L, Cohan SL, Stein MB. Relationship of resilience to personality, coping, and psychiatric symptoms in young adults. *Behavior Research and Therapy* 2006;44:585-99.
44. Dienstbier RA. Behavioral correlates of sympathoadrenal reactivity: Toughness model. *Med Sci Sports Med* 1991;23:846-52.
45. Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: Implication for successful adaptation extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004;161:195-216.
46. Morgan CA III, Rasmusson A, Pietrzak RH, Coric V, Southwick SM. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to underwater navigation stress. *Biological Psychiatry* 2009;66:334-40.
47. Burton NW, Pakenham KI, Brown WJ. Study protocol evaluating the effectiveness of psychosocial resilience training for heart health, and the added value of promoting physical activity: a cluster randomized trial of the READY program. *Am J Prev Med* 2005;29:265-72.
48. Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:446-57.
49. Kloet ER. Review article about stress hormones and resilience to psychopathology. *J Neuroendocrinology* 2009;20:885-92.
50. Sánchez R. Personalidad tipo D y riesgo cardiovascular. *Nexos* (2005); 20,22-25. Universidad Nacional de Mar del Plata.
51. Pozuelo L. Comunicación personal.
52. Denollet J, Van Heck G. Psychological risk factors in heart disease. What type D personality is (not) about. *J Psychosom Res* 2001;51:465-68.
53. Denollet J, Sys S, Brutsaert D. Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1995;57:582-91.
54. Smith G, Hart C, Blane D, Hole D. Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 1998;316:1631-35.
55. Tajer C. El corazón enfermo: puentes entre las emociones y el infarto. 1.a ed. Buenos Aires: Libros del Zorzal; 2008.
56. Sosa Liprandi M, Racki M, Khoury M, Villareal R, Cestari G, Mele E y col. Crisis económico-financieras en la Argentina: ¿un nuevo factor de riesgo de mortalidad cardiovascular? *Rev Argent Cardiol* 2012;80:137-44.

11. BIOMARCADORES, IMÁGENES Y OTROS FACTORES EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Coordinador: Dr. Jorge O. Vilariño

Miembros: Dres. Sara Berensztein^{MTSAC}, Ignacio Bluro^{MTSAC}, Mario Embon, Enrique Gurfinkel[†], Carlos Ingino^{MTSAC}

Los autores dedican este escrito a la memoria del Dr. Enrique Gurfinkel

Introducción

Las estrategias actuales de prevención cardiovascular apuntan exclusivamente al reconocimiento de los individuos de riesgo alto a través del *screening* (detección) de los factores de riesgo establecidos y el subsecuente tratamiento intensivo de ellos. Se han generado numerosos puntajes de riesgo con el objetivo de predecir el riesgo global de enfermedad cardiovascular (ECV) en el futuro. Por ejemplo, el más empleado y no siempre adaptado a las necesidades de ciertas poblaciones regionales es el puntaje de riesgo de Framingham (PRF), que incorpora fundamentalmente factores de riesgo clásicos o establecidos, como edad, colesterol total y C-HDL, hipertensión arterial sistólica e hipertensión en tratamiento, tabaquismo y diabetes. Recientemente se ha renovado con la incorporación de la evaluación del riesgo global a 30 años y no sólo a 10 años, lo que da una mejor perspectiva de riesgo en poblaciones portadoras de factores de riesgo clásicos en edades tempranas de la vida y genera el concepto de edad

vascular, para facilitar la comprensión del riesgo absoluto y mejora de las técnicas del cumplimiento del tratamiento a futuro. (1-4)

Estas estrategias actuales están limitadas por el hecho de que los individuos que experimentarán un evento cardiovascular mayor evolucionan con una enfermedad aterotrombótica silente o asintomática; por lo tanto, la gran mayoría pertenecen al grupo de riesgo intermedio o bajo de los múltiples puntajes empleados. Precisamente, en numerosos estudios poblacionales como el Framingham Heart Study, el Global Burden of Disease Study, el Physicians Health Study y el Women's Health Study, la gran mayoría de los eventos cardiovasculares mayores como infarto de miocardio o muerte ocurren precisamente en la población de riesgo intermedio o bajo. La elaboración de puntajes más apropiados a cada población y la incorporación del riesgo a 30 años permite en parte mejorar la detección temprana de población en riesgo. Por ejemplo, una mujer de 25 años hipertensa, dislipidémica y fumadora tiene un riesgo de sólo el 1,4% a los 10 años, pero un riesgo global del 12% a los 30 años o un hombre de 50 años hipertenso y con dislipidemia asociada tiene un riesgo del 15% a los 10 años, pero un riesgo del 45% a los 30 años, con una edad vascular de 64 años; esto mejora la percepción de riesgo real y genera el imperativo sobre las estrategias de prevención que deben comenzar a edades tempranas de la vida con el nuevo concepto actualmente denominado prevención primordial. (5)

Además, sumados a los factores de riesgo establecidos, los nuevos factores de riesgo y los biomarcadores de riesgo inflamatorios, lipídicos, tromboticos, genéticos e imágenes podrían constituirse en un futuro próximo en un aporte sustancial en la detección de población en riesgo de eventos mayores. Para tal objetivo, deberán cumplir con las reglas de adecuadas sensibilidad y especificidad y alto valor predictivo. En adición a ellos, los métodos diagnósticos no invasivos, como lo representan fundamentalmente el uso del estudio Doppler carotídeo y la cuantificación del puntaje de calcio coronario asociados o no con el angiograma no invasivo con tomografía de múltiples cortes, pueden significar una herramienta muy apropiada. Para tal fin, deberán contemplarse la adecuada ecuación costo-beneficio y balancearse sus conocidos efectos indeseables. (2, 3)

Todos estos nuevos factores de riesgo, biomarcadores y la detección de la aterosclerosis subclínica con imágenes no invasivas se ponen en consideración y se discuten en este capítulo del Consenso de Prevención Cardiovascular.

Performance y valor predictivo de los nuevos marcadores

Uno de los avances más notables del siglo xx lo constituyó el descubrimiento de los factores de riesgo causales de ECV y la creación de algoritmos de predicción multivariada (también llamados modelos de perfil de

riesgo) para valorar la cuantificación del riesgo de eventos mayores. Por ejemplo, el puntaje de riesgo de Framingham (PRF) se ha empleado de rutina, validado y calibrado para el uso en diferentes países y por diferentes grupos étnicos dentro de cada país, como ya se mencionó. (4, 5)

El descubrimiento de nuevos marcadores de riesgo representa una nueva oportunidad, tanto para el cardiólogo como para el clínico en general, para evaluar la utilidad de estos biomarcadores y el aporte de las imágenes de aterosclerosis subclínica en el desarrollo de nuevas formulaciones de evaluación del riesgo, incluyendo estos nuevos parámetros. Uno de los desafíos más interesantes es cómo podemos evaluar y cuantificar la mejora en la predicción de riesgo que nos ofrecen estos nuevos modelos. (6) La demostración de las asociaciones estadísticamente significativas de estos nuevos marcadores con el riesgo cardiovascular no es suficiente. Algunos investigadores han avanzado en el conocimiento del área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) y sostienen que debe permanecer como principal criterio para evaluar cómo cada marcador suma riesgo a los criterios clínicos clásicos. En tanto, otros autores argumentan que debemos mejorar los modelos de predicción logrando una *performance* apropiada para estos nuevos marcadores, ya que tanto el C-LDL como el C-HDL no sumarían valor predictivo a los clásicos usando la curva ROC.

Se han utilizado varios modelos estadísticos durante décadas; los más empleados actualmente son el modelo de predicción o *hazard proportional* de Cox y el modelo paramétrico de Weinbull. Sin embargo, existe consenso internacional en que se puede trabajar en la mejora de estos modelos. La presencia de nuevos factores de riesgo o marcadores identificados y propuestos diariamente representan un desafío para su incorporación dentro de los algoritmos de predicción de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, el impactante resurgimiento de la proteína C reactiva (PCR) luego del estudio JUPITER, el marcador inflamatorio Lp PLA 2 (lipoproteína asociada con fosfolipasa 2), el fibrinógeno, el PAI 1 (o inhibidor del activador del plasminógeno), el péptido natriurético tipo B (BNP) y la relación creatinina/albúmina son algunos ejemplos de una larga lista de nuevos marcadores. (7, 8)

En respuesta a la pregunta crítica de cómo evaluar la utilidad de estos nuevos marcadores, Pencina y D'Agostino (9) en una cuidadosa revisión proponen cuatro modalidades iniciales para guiar este procedimiento: definir precisamente la población de interés, definir los resultados de interés con impacto clínico, elegir el método para incorporar los adecuadamente en el conjunto preexistente de factores de riesgo clásicos y seleccionar la prueba estadística o modelo apropiado para incrementar el rendimiento de los nuevos marcadores y su aporte a la reclasificación del riesgo cardiovascular.

La condición necesaria básica para cualquier nuevo marcador es que tenga significación estadística.

Es difícil argumentar o imaginar la inclusión de un nuevo marcador dentro de las formulaciones de predicción de riesgo si no está relacionado con un objetivo de lograr resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, su significación estadística no implica la mejora del modelo de *performance* o el significado clínico. Precisamente, nuevos marcadores con resultados de interés clínico y con relación débil o moderada de eventos pueden estar asociados con significación estadística si se examina con un tamaño de muestra suficientemente extenso y adecuado; además, puede haber superposición de las curvas del biomarcador entre los que desarrollarán o no enfermedad, pese a tener buen nivel estadístico significativo (p. ej., $p < 0,005$).

La respuesta a cuándo un nuevo marcador es útil parte del concepto de que un nuevo biomarcador debe ser fácil de medir, adicionar nueva información a los brindados por los factores clásicos o tradicionales, además de seguridad, costo-efectividad y valor predictivo de replicación en diferentes cohortes prospectivas.

La evaluación de los modelos de predicción y su ajuste apropiado requiere su validación con modelos de *performance*. La llave que permite predecir su utilidad clínica es el modelo de sobrevida, que es la habilidad de discriminar o separar a quienes van a tener eventos duros de los no los tendrán. Los investigadores extendieron la metodología existente evaluando los nuevos marcadores y los juzgaron basados en su habilidad de incrementar el área bajo la curva ROC. Por consiguiente, los modelos que contemplan los factores de riesgo clásicos tienen una razonable buena discriminación y el agregado de nuevos marcadores requiere una asociación independiente muy extensa y firme que difícilmente impacta en resultados significativos de la curva ROC. Por esta razón, ninguno de los nuevos marcadores propuestos alcanza una magnitud suficiente para tener significación estadística. Es por ello que los críticos estadísticos sostienen que tenemos que esperar por nuevos marcadores más potentes o, en la opinión de otros investigadores, necesitamos cambiar el modelo de *performance* basados en el área bajo la curva para tener una evaluación más apropiada de los nuevos marcadores. (10)

Además de la significación estadística se han propuesto tres criterios para evaluar nuevos marcadores: a) discriminación, b) calibración y c) reclasificación

a) Discriminación: se basa en la habilidad de una prueba de distinguir entre los individuos que desarrollarán enfermedad de los que no lo harán. Por ejemplo, según el modelo de Framingham de enfermedad coronaria e incluyendo edad y sexo, nos demuestra un área bajo la curva o estadístico C de 0,68. El PRF basado en factores de riesgo tradicionales nos lleva el área bajo la curva ROC a 0,75. De este modo, un nuevo biomarcador tendrá buena discriminación en la medida que incremente el valor de la curva ROC al ya aportado al PRF con factores clásicos. También, los reconocidos atributos de una prueba de sensibilidad y especificidad pueden variar de acuerdo con las caracte-

rísticas poblacionales. Este fenómeno, conocido como “*bias spectrum*” o “espectro de efecto”, puede influir en la estimación de la discriminación.

b) Calibración: es uno de los factores importantes de los modelos de riesgo y se basa en la exactitud entre la relación hallada entre lo predictivo y lo observado a través de los subgrupos, de acuerdo con el existente previamente en la tabla de riesgo basal. El método más comúnmente empleado de calibración estadística es el de Hosmer-Lemeshow. Con este método, los valores de $p > 0,005$ se consideran bien calibrados cuando no hay diferencia significativa entre lo predictivo y lo hallado. La calibración puede tener limitaciones en diferentes poblaciones. Para ello existe el proceso llamado recalibración, que puede emplearse cuando las tablas de riesgo sistemáticamente subestiman o sobrestiman la tasa de eventos de esta población.

c) Reclasificación: está basado en el criterio de estratificación del riesgo de enfermedad coronaria del ATP III (panel de tratamiento del adulto III del programa de educación nacional de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos), según el cual clasifica el riesgo basal a los 10 años en bajo cuando es menor del 10%, intermedio cuando es del 10% al 20% y alto cuando es mayor del 20%. El agregado de un nuevo biomarcador o una nueva prueba a los clásicos ya establecidos tiene valor fundamentalmente cuando eleva o disminuye su riesgo basal y sobre todo en los sujetos en riesgo intermedio, que pueden ser reclasificados en categoría de riesgo alto y requerir tratamiento intensivo o en riesgo bajo y requerir solamente medidas higiénico-dietéticas. Recientemente se publicó el informe del Task Force de los Servicios de Prevención de los Estados Unidos, (8) que recomienda fuertemente el empleo de la reclasificación para los nuevos biomarcadores y resume las fortalezas y las limitaciones de diferentes criterios de evaluación de los nuevos biomarcadores y pruebas diagnósticas.

Sobre la base de estos conceptos se proponen nuevas alternativas para evaluar la utilidad de un nuevo marcador y su *performance* concreta. Uno de los métodos se basa en las tablas de reclasificación específicas de eventos y se conoce con el término de mejora de la reclasificación neta (MRN) (o NRI, del inglés *net reclassification improvement*). Este método, propuesto por Pencina y colaboradores, (11) requiere que existan categorías de riesgo preestablecidas modificadas recientemente (como, p. ej., 0-6%, 6-20% y mayor del 20% de riesgo coronario a los 10 años, o riesgo cardiovascular bajo, moderado o alto, basados en la clasificación de riesgo del ATP III). Por consiguiente, la evaluación con la MRN nos permitirá en un individuo determinado con el agregado de un nuevo marcador elevar la categoría de riesgo prefijada con los marcadores clásicos o, a la inversa, disminuir la categoría de riesgo de eventos y cuál es la precisión del nuevo marcador o prueba en la capacidad de sumar información adicional.

Un segundo método se basa en la idea de que no es necesaria la existencia de variables dicotómicas o línea

de corte (*cut-offs*) para definir nuestra segunda medida y se conoce con el término de mejora de la discriminación integrada (MDI) (o IDI, del inglés *integrated discrimination improvement*); este método propone una simple estimación de dos medidas o marcadores y con el uso de la MDI se pueden estimar las diferencias en las pendientes de discriminación y fue propuesta por Yates. Esto constituye una prueba asintótica simple, donde se miden las mejoras de nuestras mediciones y qué diferencia significativa tiene en relación con el cero. Como ilustración de lo mencionado, por ejemplo utilizando el Framingham Heart Study, en el cual el empleo del MRN y el MDI permitió evaluar el aporte del C-HDL y demostró una mejora estadísticamente significativa en la *performance* del modelo de EAC, a pesar de no observarse una mejora estadística del área bajo la curva, con el procedimiento convencional. Hoy parece constituir fundamentalmente el MRN el patrón oro en la evaluación de *performance* absoluta.

Además de las consideraciones mencionadas acerca del criterio de *performance* para evaluar los nuevos marcadores, este capítulo persigue tres objetivos: el primero enfocarse en la población a la que fundamentalmente está dirigido, que es la de riesgo intermedio o intermedio-alto; el segundo enfatizar que el diagnóstico debe ser individualizado o personalizado según la característica poblacional y el tercero, además de mencionar toda la evidencia internacional en el tema, pretende reflejar la experiencia y los consejos de los autores de su práctica clínica aplicada a los pacientes en particular. (7)

Biomarcadores

Proteína C reactiva ultrasensible

La inflamación tiene un lugar central en la fisiopatología de la aterosclerosis y se evaluaron numerosos biomarcadores como factores de riesgo o como agentes etiológicos de la placa de ateroma. De todos los biomarcadores de aterosclerosis, el más estudiado fue la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible. Es una proteína pentamérica sintetizada en el hígado, la cual es un marcador sensible y poco específico de inflamación y daño tisular. La presencia de valores elevados de PCR se asocia con los factores de riesgo vascular tradicionales; sin embargo, no está claro que tenga un papel patogénico en el desarrollo de la aterosclerosis. (8, 11, 12) Un estudio reciente sugiere que la PCR se comporta más como un marcador de aterosclerosis que tener un papel causal en su fisiopatología, ya que los individuos con niveles elevados de PCR determinada genéticamente no mostraron mayor riesgo de eventos vasculares. (13)

El primer estudio que comunicó la asociación de la PCR con eventos cardiovasculares se publicó en 1996. (14) En este estudio, los individuos que fumaban y se encontraban en el cuartil de mayor concentración de PCR tenían un riesgo 4,3 veces mayor de presentar eventos cardiovasculares que los que tenían concentraciones de PCR en el primer cuartil. En un metaanálisis

de 11 estudios publicado en el año 2000 se encontró que los individuos en el tercil de mayor concentración de PCR tenían el doble de riesgo de padecer un evento cardiovascular que los del tercil inferior (OR 2, IC 95% 1,6-2,5). (15) En el año 2004, los mismos autores publicaron una actualización del metaanálisis, que incluyó 22 estudios, y comprobaron que la asociación entre PCR y eventos cardiovasculares fue menor que la publicada previamente, con un OR de 1,58 (IC 95% 1,48-1,68). (16) La asociación fue aún más débil cuando el análisis se restringió a los cuatro estudios que presentaron más de 500 eventos, en el que el OR fue de 1,49 (IC 95% 1,37-1,62). Un metaanálisis de datos individuales de 160.309 individuos recientemente publicado mostró que los niveles elevados de PCR se asocian con eventos vasculares, cáncer y enfermedades respiratorias; sin embargo, al igual que lo sucedido en metaanálisis previos, esta asociación se diluye luego de ajustar por la presencia de factores de riesgo tradicionales y los niveles de fibrinógeno. (17) Estos resultados establecen la relación entre la PCR y el mayor riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares, pero no permiten concluir que la PCR tenga un papel en la reestratificación del riesgo de una población con riesgo intermedio de padecer eventos cardiovasculares.

Tres estudios compararon el desempeño del puntaje de Framingham con y sin el agregado de la PCR en una población de riesgo intermedio. (18-20) En el trabajo de Koenig y colaboradores, la inclusión de la PCR a las variables convencionales incluidas en el PRF mejoró la discriminación del modelo tradicional. Esto se refleja en el área bajo la curva ROC, la cual fue de 0,735 con las variables tradicionales y de 0,75 con el agregado de la PCR. Sin embargo, el mayor incremento en la capacidad de discriminación se observó en la población con un riesgo basal de entre el 15% y el 19% a los 10 años, en la que el agregado de la PCR elevó el área bajo la curva ROC de 0,695 a 0,751 ($p = 0,02$). (21) En un subanálisis del Women's Health Study (22) de Ridker y colaboradores se halló que dentro del estrato de mujeres de riesgo intermedio de Framingham el riesgo relativo de eventos prácticamente se duplica al comparar mujeres con valor de PCR entre 1 y 3 mg/L y entre 3 y 10 mg/L en relación con las que presentan valores inferiores a 1 mg/L. Por el contrario, un análisis de la población de Framingham y otro de la de Róterdam no pudieron demostrar que el agregado de la PCR a los factores de riesgo tradicionales mejore el desempeño del modelo pronóstico. (23, 24)

Tradicionalmente, la forma de evaluar la capacidad de discriminación de una prueba diagnóstica fue el área bajo la curva ROC. Si bien los estudios presentados muestran que existe una asociación independiente entre PCR y la ocurrencia de eventos cardiovasculares, es posible que el estadístico C o área bajo la curva ROC no refleje un incremento en la capacidad de predicción del modelo al agregarla, dado que para que exista un aumento sustancial en la capacidad de discriminación de un método mediante la curva ROC el *odds ratio* de

la variable de interés entre el grupo de sanos y el de enfermos debería ser mayor de 50 y esa diferencia no es de observación frecuente en la población general. (21) A fin de saldar este inconveniente, recientemente se plantearon nuevas formas de determinar la capacidad de discriminación de un método, como ya se mencionó, con el MRN y el MDI. (22) Estas herramientas estadísticas fueron utilizadas en un subestudio del Women's Health Study en el cual el uso de PCR, si bien no produjo un aumento en el área bajo la curva ROC, reclasificó al 14% de las mujeres inicialmente consideradas de riesgo intermedio como de riesgo bajo y al 5% como de riesgo alto. (24) Sin embargo, una revisión sistemática reciente de 31 cohortes que aplicó los nuevos métodos de reclasificación concluyó que la capacidad de la PCR para reclasificar el riesgo de los pacientes es limitada e inconsistente. (25)

Finalmente, queda por responder la pregunta de si guiar la conducta terapéutica en función del valor de PCR produce una reducción de eventos cardiovasculares. El estudio JUPITER (26) aleatorizó 17.802 hombres y mujeres con valores de C-LDL menores de 130 mg/dl y valores de PCR superiores a 2 mg/L a recibir 20 mg de rosuvastatina o placebo. Luego de 1,9 años de seguimiento medio, el punto final primario se redujo en forma significativa en el grupo tratado con rosuvastatina, con un RR de 0,56 (IC 95% 0,46-0,69). Sin embargo, JUPITER no es un estudio sobre el valor de la PCR, sino sobre la utilidad de la rosuvastatina en pacientes con PCR elevada, ya que los individuos con valores normales y bajos de PCR no se incluyeron en el estudio. Un subanálisis de Heart Protection Study recientemente publicado, el cual aleatorizó 20.536 hombres y mujeres a recibir 40 mg de simvastatina o placebo, mostró que la reducción de eventos fue similar en todos los subgrupos independientemente de la concentración basal de PCR. (27) Este resultado resta valor a la hipótesis que plantea que guiar el tratamiento en función de la concentración plasmática de PCR reduce los eventos cardiovasculares, ya que parecería que al menos las estatinas reducen los eventos tanto en individuos con niveles elevados como en aquellos con niveles normales o bajos de PCR.

De este modo surge que existe evidencia fuerte de que los niveles elevados de PCR se asocian con ECV, evidencia no concluyente de que el incluir la PCR a los modelos de predicción de riesgo tradicionales mejora la discriminación del modelo y existe discrepancia acerca de si guiar la conducta terapéutica por los valores de PCR conlleva una reducción del riesgo independiente de los factores de riesgo tradicionales.

En población adulta con riesgo intermedio de ECV, la medición de la PCR no agregaría información significativa sobre los factores de riesgo tradicionales (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia B**).

En población de riesgo cardiovascular bajo no está recomendado realizar el dosaje de PCR con fines de reestratificar el riesgo cardiovascular (**Recomendación de clase III, nivel de Evidencia B**).

En adultos asintomáticos de riesgo cardiovascular alto no está recomendado el dosaje de PCR a fin de evaluar el riesgo de eventos (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia B**).

Lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2

Diversos estudios epidemiológicos mostraron que los niveles tanto de actividad como de masa de la lipoproteína asociada a la fosfolipasa A2 (Lp-PLA2) se encuentran elevados en aquellos que sufrirán un evento cardiovascular, incluso después de ajustar por la presencia de factores de riesgo tradicionales. (28-30) Un metaanálisis reciente de 32 estudios mostró que la masa de Lp-PLA2 y su actividad se asociaron con un riesgo mayor de enfermedad coronaria, ictus isquémico y mortalidad vascular independiente de los factores de riesgo convencionales y de las cifras de PCR ultrasensible. (31)

Al incluir el valor de Lp-PLA2 en un modelo predictivo de eventos coronarios, la capacidad de discriminación del modelo aumenta en forma estadísticamente significativa, pasando de un área bajo la curva ROC de 0,774 a una de 0,780 en el estudio ARIC (32) y de una de 0,595 a una de 0,617 en el estudio del Rancho Bernardo. (33) Si bien estas diferencias fueron estadísticamente significativas, son de dudoso valor en la práctica clínica.

La inhibición de la enzima Lp-PLA2 demostró que detiene el progreso de la enfermedad aterosclerótica. (34, 35) Actualmente se están llevando a cabo dos ensayos clínicos multicéntricos y aleatorizados a fin de determinar la utilidad clínica del darapladib, un inhibidor competitivo de la enzima Lp-PLA2. (36, 37)

Si bien en nuestro medio no contamos con la posibilidad de medir ni la actividad ni la masa de Lp-PLA2 en plasma, se trata de una enzima que se está estudiando ampliamente y una de las pocas moléculas que cuentan con un inhibidor en desarrollo en fase de investigación clínica. Actualmente no se recomienda la medición sistemática de Lp-PLA2 en ningún tipo de población (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia C**).

Lipoproteína(a)

Un metaanálisis reciente mostró que la concentración de lipoproteína(a) [Lp(a)] tiene escasa correlación con los factores de riesgo tradicionales y que si bien existe una relación entre la concentración de Lp(a) y el desarrollo de eventos coronarios y cerebrovasculares, esta asociación es bastante débil. (38) Si a esto le sumamos que, por un lado, no existe información acerca de cuál es el valor incremental derivado de considerar a la Lp(a) en un modelo predictivo de riesgo y, por otro, que no se cuenta con métodos estandarizados de medición y que los resultados varían en función de la forma de procesar y almacenar las muestras de suero, (39) concluimos que la medición de Lp(a) no está recomendada para reestratificar riesgo en individuos en prevención primaria de enfermedad cardiovascular (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia B**).

No obstante, en un trabajo reciente se demostró que existen variantes de Lp(a) determinadas genéticamente que producen tanto una elevación de los niveles plasmáticos de Lp(a) como un riesgo mayor de eventos coronarios. (40) Estas variantes podrían ser las responsables de eventos cardiovasculares precoces en ciertas familias e individuos. Por lo tanto, la medición de los niveles plasmáticos de Lp(a) estaría recomendada en aquellos individuos con historia familiar o personal de ECV precoz (41) (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B**).

Homocisteína

La homocisteína se relacionó con enfermedad coronaria luego de haberse observado, en 1969, el desarrollo de aterosclerosis precoz en niños con homocisteinuria. Desde entonces, diversos estudios epidemiológicos relacionaron en mayor o menor medida los niveles elevados de homocisteína con el desarrollo de enfermedad coronaria. En un metaanálisis publicado en 2002 se encontró que el riesgo relativo de enfermedad coronaria aumentaba el 43% por cada 5 mmol/L de aumento de homocisteína plasmática. Cuando se consideraron los estudios prospectivos, el riesgo relativo se redujo al 19% por cada 5 mmol/L de incremento de homocisteína. (42) En otro metaanálisis de publicación reciente se analizaron los resultados de 21 estudios prospectivos, de los cuales 15 no demostraron que el aumento de homocisteína conlleve un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, mientras que en 6 estudios la hiperhomocisteinemia se asoció con un aumento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares. El resultado global del metaanálisis determinó que el aumento de homocisteína elevaba el 18% el riesgo de ECV en forma independiente de los factores de riesgo tradicionales. (43)

El mecanismo por el cual el aumento de homocisteína podría causar un incremento de eventos cardiovasculares no está del todo claro. La activación de factores aterogénicos y trombogénicos, como la oxidación de LDL, la inhibición de la síntesis del óxido nítrico, la expresión de moléculas de adhesión por parte de las células inflamatorias, el aumento de la actividad plaquetaria y la disminución de la actividad de proteína C, entre otros muchos efectos, ofrece un mecanismo de plausibilidad biológica para relacionar la hiperhomocisteinemia con la ocurrencia de eventos cardiovasculares. (44) Sin embargo, el hecho de que en un estudio epidemiológico se encontrara que la ocurrencia de eventos coronarios se relaciona con la baja concentración plasmática de folatos y no con la concentración de homocisteína (45) y que los niveles de homocisteína aumentan luego de un evento vascular como respuesta al daño tisular obligan a considerar si la homocisteína tiene un papel causal o es una consecuencia de la enfermedad vascular. (46)

Finalmente, no existe evidencia de que la inclusión de la homocisteína en un puntaje de riesgo mejore el desempeño del modelo o reclasifique mejor el riesgo de los individuos, ni de que la reducción de los niveles de

homocisteína mediante los tratamientos disponibles se refleje en una disminución de eventos cardiovasculares. (47) Por lo tanto, el dosaje de homocisteína no está recomendado como una práctica habitual en prevención primaria ni secundaria (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia C**).

El dosaje de homocisteína podría tener un lugar en los individuos con un grado de enfermedad aterosclerótica desproporcionado respecto de la presencia de factores de riesgo tradicionales o en aquellos con una importante historia de enfermedad aterosclerótica precoz (**Recomendación de clase IIb, nivel de Evidencia C**).

Imágenes

A. Ecografía doppler carotídea

Introducción

La ateromatosis carotídea es una alteración temprana de la aterosclerosis subclínica que puede determinarse en forma rápida, económica, repetible y no invasiva mediante ultrasonografía Doppler en modo B de las arterias carótidas extracraneanas. Su correlación anatómica (48) y asociación con los factores de riesgo y diferentes manifestaciones de aterosclerosis avanzada se han demostrado claramente. (49-60) En la actualidad, la ateromatosis carotídea se utiliza con frecuencia creciente para caracterizar al paciente con factores de riesgo (FR) y para evaluar resultados terapéuticos mediante la determinación del grosor íntima-media carotídeo (GIM) y fundamentalmente la presencia y el tipo de placas carotídeas (PC), ya que se ha demostrado su valor predictivo independiente para eventos isquémicos tanto coronarios como cerebrovasculares. No obstante, la utilidad del GIM para detectar resultados terapéuticos fue cuestionada, en particular por el nivel de resolución del método (determinaciones inferiores a una décima de milímetro).

Fundamentos para la indicación del estudio eco-Doppler de los vasos del cuello

El interés de ciertos estudios complementarios y técnicas no invasivas como el eco-Doppler de los vasos del cuello para evaluar el riesgo de desarrollar un evento vascular tiene varios fundamentos, de los cuales los más importantes son:

- El limitado poder de los FR tradicionales en forma individual para discriminar en la población en riesgo de presentar un evento vascular quién tendrá la mayor probabilidad de padecerlo; además, los FR están presentes en forma individual y en rango terapéutico sólo en un porcentaje de sujetos que desarrollan eventos.
- La elevada prevalencia de los FR en la población que nunca desarrollará alguna manifestación de enfermedad vascular.
- La ausencia de algún FR mayor en la población con algún tipo de evento vascular.

Estos hechos fueron demostrados en varios estudios prospectivos. El análisis efectuado Khot y colaboradores (61) de 14 investigaciones internacionales (122.458 enfermos coronarios) mostró que un porcentaje elevado de enfermos presentó entre 0 y 1 FR: sin FR, 15% de las mujeres y 19% de los hombres, mientras que 1 FR se detectó en el 37% de las mujeres y en el 43% de los hombres. No obstante, uno de los cuatro FR mayores (hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes) estuvo presente en el 84,6% de las mujeres y en el 80,6% de los hombres que desarrollaron eventos coronarios. El análisis de Greenland y colaboradores (62) en IAM mortal y no mortal presentó conclusiones semejantes. Incluyó tres cohortes prospectivas (35.642 empleados del Heart Association Detection Project in Industry, 347.978 pacientes del MRFIT y 3.295 hombres y mujeres del Framingham Heart Study) y mostró una prevalencia promedio superior al 90% de por lo menos un FR mayor. Sin embargo, la población testigo no portadora de la enfermedad también presentó una prevalencia elevada de por lo menos 1 FR, que varió entre el 58% y el 85%. Finalmente, datos similares se desprenden del análisis del estudio INTERHEART. (63)

De aquí se concluye que los puntajes que incluyen los FR para predecir niveles de riesgo, como el de Framingham por ejemplo, pueden no identificar en forma acertada un porcentaje de pacientes que luego desarrollarán enfermedad coronaria, en particular en las poblaciones de riesgo bajo e intermedio.

Utilidad del eco-Doppler de los vasos del cuello

El estudio de la presencia de aterosclerosis carotídea permite aumentar el valor predictivo de los FR y discriminar antes del evento al grupo con mayor probabilidad de padecerlo.

El riesgo relativo de la determinación del GIM en la carótida común entre el valor inferior y el superior para la mayoría de los estudios ajustado para edad y sexo oscila entre 1,5 y 3,5; es algo superior para el evento ACV que para el coronario y parece aun superior para mujeres que para hombres. (64) Un seguimiento a más de 5 años de individuos asintomáticos (38.000 sujetos) mostró que por cada incremento del GIM de 0,1 mm aumenta el 10% a 15% el riesgo de IAM y el 13% a 18% el de ACV, luego de ajustarlo para edad y sexo. (65) Sin embargo, el estudio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, (66) que siguió durante más de 5 años sujetos de 45 a 84 años inicialmente libres de enfermedad cardiovascular no mostró mejoría significativa de la curva ROC luego de incorporar el GIM a los FR. Además, el valor del incremento del GIM es relativamente modesto en relación con el riesgo absoluto, por lo que la utilidad de la reclasificación de los individuos en riesgo intermedio (1-2%/año) es cuestionada. Si bien su incremento es una manifestación muy precoz de aterosclerosis, no permite diferenciar si el aumento corresponde a incremento de la íntima, la media o al complejo íntima-media, para los cuales existe diferente fisiopatología.

La presencia de placa carotídea (PC) resultó un mejor predictor de eventos vasculares que el GIM. (67-69) En concordancia, en una investigación reciente realizada en nuestro país, que incluyó 502 pacientes con riesgo alto, la presencia de PC resultó un predictor independiente para eventos vasculares, en particular en los portadores de PC fibrocálcica. (70) En este estudio, el análisis combinado de variables ecográficas y clínico-humorales mostró que ambos tipos contribuyen con información pronóstica independiente. De los conjuntos de predictores de eventos que incluyeron uno de cada tipo de marcadores y la edad, el más fuerte resultó el conjunto placa-DLP-edad y placa-HDL-edad. Por su parte, la inclusión de placa y GIM resultó en la pérdida de significación estadística de este último, lo cual sugiere que su información ya estaría aportada por la primera.

Las arterias coronarias y carótidas son los lechos vasculares con mayor prevalencia de enfermedad aterosclerótica. (71, 72) En las arterias carótidas inicialmente existe una proliferación de células musculares lisas que aumentan el GIM; luego migran macrófagos a la íntima, se forman células espumosas y se conforman las placas, inicialmente fibrolipídicas, pero que luego se calcifican. (73) En coincidencia con esta evolución de la enfermedad carotídea aterosclerótica, Kanadasi y colaboradores (74) comprobaron que la presencia de PC fibrocálcica era mejor predictor de enfermedad coronaria que la fibrolipídica y que el aumento del GIM. No obstante, el tipo de placa es cuestionado por otros autores, y probablemente merezca resaltarse que su simple presencia es un verdadero marcador pronóstico de utilidad en la práctica clínica. (67-70) Adicionalmente, Grotta y colaboradores mostraron una fuerte correlación entre la extensión y la gravedad de la enfermedad coronaria y la progresión de la aterosclerosis carotídea. (75)

El estudio OSACA2 mostró hallazgos semejantes en población también de riesgo alto en tratamiento de sus FR, en la que el estudio eco-Doppler carotídeo resultó un predictor independiente de eventos vasculares en el seguimiento. (76)

Finalmente, es probable que ambos procesos ateroscleróticos, aumento del GIM y presencia de PC, respondan a mecanismos diferentes, además de representar estadios distintos de la enfermedad. El GIM se asocia inicialmente con una respuesta hipertrófica hipertensiva de la media, quizá con origen genético, (77, 78) mientras que la formación de la PC representa un estado aterosclerótico posterior, relacionado con inflamación, oxidación, disfunción endotelial, además de proliferación y migración de células musculares. (79)

En concordancia, una revisión reciente del valor del complejo GIM-PC en la predicción del riesgo cardiovascular (64) concluyó que:

- a) El GIM es un predictor independiente pero relativamente modesto de enfermedad coronaria.
- b) Resulta un predictor independiente de *stroke*, algo mejor que de enfermedad coronaria, a juzgar por los riesgos relativos respectivos.

- c) Agrega información mínima a los FR.
- d) Resulta inferior a la información predictiva que brinda la presencia de placa carotídea, ya que ésta representaría mejor a la enfermedad aterosclerótica que el GIM. (80, 81)

Metodología del estudio por eco-Doppler de los vasos del cuello

La metodología para el estudio del GIM puede ser semiautomática con la ayuda de un *software* que complete automáticamente la medición, o manual, con un nivel de error mayor. (60, 70) En general, el método simplificado para valorar el GIM en la práctica clínica parece ser suficiente, y es el que lo mide en la pared posterior próxima al bulbo de ambas carótidas primitivas en una extensión no inferior al centímetro. En cuanto a la definición de PC, debe considerarse como tal a toda elevación localizada por sobre la superficie interna vascular. (60, 70, 82) En todos los casos se deben evaluar ambas arterias carótidas primitivas e internas extracraneanas y los bulbos carotídeos para detectar su presencia. La PC con baja ecogenicidad (similar a la de la sangre o partes blandas) suele considerarse con predominio lipídico, mientras que la PC con alta ecogenicidad (similar a la ósea) indica depósito cálcico.

Indicación del estudio eco-Doppler de los vasos del cuello

El estudio por ecografía Doppler de los vasos extracraneanos está indicado, en particular, en poblaciones en riesgo intermedio. Se trata de un método no invasivo, repetible, económico, que no produce radiaciones ionizantes y de rápida ejecución. Presenta la desventaja de que es dependiente del operador.

Las sugerencias para el estudio eco-Doppler de vasos arteriales extracraneanos son:

1. En población con riesgo intermedio de ECV, la medición del grosor íntima-media carotídeo y fundamentalmente la presencia de placa carotídea agrega información adicional mínima en el primer caso y sustancial en el segundo caso sobre los FR tradicionales (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia A**).
2. En población de riesgo bajo sólo se sugiere su empleo en casos individuales con la finalidad de estratificar el riesgo ante la presencia de FR aislados sin indicación definitiva de tratamiento farmacológico (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia A**).
3. En adultos con riesgo cardiovascular alto no está aconsejada la determinación con el empleo del estudio carotídeo. Sería un aporte adicional la búsqueda de placa carotídea, como excepción en el estudio de las obstrucciones carotídeas sintomáticas o soplos carotídeos (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia C**).

B. Tomografía de múltiples cortes

La angiotomografía computarizada es una herramienta diagnóstica fundamental que por sus virtudes

se utiliza cada vez con mayor asiduidad en el diagnóstico de diferentes patologías. El desarrollo de la tecnología multicorte ha permitido obtener imágenes diagnósticas de un órgano en movimiento como el corazón. Mientras que en la tomografía helicoidal convencional la emisión de rayos X es capturada por una sola hilera de detectores, en la multicorte lo hacen múltiples hileras; de esta manera se logra reducir el tiempo de exploración y aumentar la resolución espacial de las imágenes. En nuestro medio contamos en la actualidad con tomógrafos de 16, 64 y 256 hileras de detectores, los cuales generan imágenes isovolumétricas que permiten realizar reconstrucciones multiplanares y tridimensionales con gran detalle anatómico.

Los efectos biológicos y la estimación del riesgo derivados de la radiación ionizante recibida se expresa como la “dosis efectiva”, en milisievert (mSv). En la Tabla 1 se detallan las dosis efectivas correspondientes a la tomografía computarizada multicorte (TCMC) y otros procedimientos diagnósticos comunes. (83)

Los desarrollos tecnológicos han propendido a reducir la tasa de exposición a la radiación. En el caso de la modalidad retrospectiva, la modulación del tubo ha reducido la dosis de radiación el 30-40%. En el tipo prospectivo su reducción es mayor aún, por emitir radiación limitada sólo en el momento diastólico del ciclo cardíaco. (84)

La TCMC permite la realización de dos estudios fundamentales:

1. Determinación del puntaje cálcico coronario.
2. La angiocoronariografía no invasiva.

Exposición	Dosis efectiva (mSv)	
Radiación ambiente (fuente natural)	2-5/año	
Vuelo transoceánico	0,1 (por vuelo)	
Radiografía de tórax (dos proyecciones)	0,04-0,06	
Coronariografía diagnóstica	2-10	
Angioplastia coronaria	25	
Estudio de perfusión miocárdica SPECT (^{99m} Tc-MIBI)	10	
Estudio de perfusión miocárdica SPECT (²⁰¹ Tl)	23	
TC cerebro	1-2	
TC torácica (4 filas)	12-13	
TC torácica (16 filas)	15-16	
	Puntaje cálcico por TCMC	Coronariografía
TCMC (32-64 filas)	1,2-3,6	9-24

Tabla 1. Dosis de radiación en mSv en diferentes exposiciones. Adaptada de cita 83

Puntaje cálcico

La calcificación de las arterias coronarias (CAC), y su posterior análisis en una escala matemática, se estudia con facilidad mediante la TCMC, es un proceso técnicamente sencillo y no requiere la administración de contraste. La CAC se define como una lesión con una densidad superior a 130 unidades Hounsfield (UH) [cuyo rango es -1.000 (aire), 0 (agua) y +1.000 (hueso)] con un área de 3 o más píxeles adyacentes (mínimo 1 mm²). (85)

El puntaje de calcio se determina por el producto del área de calcificación (mm²) por la densidad máxima de la lesión según las UH (debe exceder 130 UH). Este puntaje se puede calcular en cada segmento o en el árbol coronario completo. (85)

Las categorías del puntaje de calcio son:

1-10	Mínima
11-100	Leve
101-400	Moderada
> 400	Grave

Un puntaje de calcio 0 se asocia con baja probabilidad de eventos isquémicos a los 5 años (0,12% por año).

A pesar del valor de los FR para predecir eventos en la población general, la identificación del individuo en riesgo no es satisfactoria, principalmente por la amplia variabilidad de enfermedad aterosclerótica en poblaciones con igual grado de exposición a los FR. La detección de CAC en individuos asintomáticos tiene valor pronóstico adicional a los FR convencionales. (86-88)

La evidencia acumulada demuestra que los individuos asintomáticos con riesgo de Framingham intermedio (a los 10 años, riesgo del 10-20%) son los que más se benefician con la determinación del puntaje de calcio porque permite reubicarlos en una categoría de riesgo más apropiada. (86-89)

Es importante hacer hincapié en este aspecto. No reubica a estos sujetos en un estrato de mayor riesgo clínico, sino que dentro del estrato clínico global, en este caso de riesgo intermedio, identifica con más precisión quién es aquel con una probabilidad mayor de sufrir un accidente vascular. (90)

De esta manera, este Consenso entiende que el puntaje cálcico como herramienta en la identificación del riesgo en una población general sana es:

Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia B, si el riesgo clínico del paciente es intermedio.

Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia B, si el riesgo clínico del paciente es bajo a intermedio.

Recomendación de clase III, nivel de evidencia C, si el riesgo clínico del paciente es bajo.

En el entendimiento de que salvo en los sujetos de muy bajo riesgo la técnica no es recomendable, en los otros individuos sí puede aplicarse. Ante esto, es importante tener en cuenta que el calcio coronario identifica a los pacientes susceptibles de sufrir eventos, pero no las placas vulnerables (no calcificadas). (90)

De esto se desprende que:

1. Un puntaje de calcio cero (0) hace muy poco probable la presencia de placas ateroscleróticas.

2. La ausencia de calcio coronario es muy poco probable en presencia de enfermedad obstructiva significativa.
3. Una prueba de CAC negativa se observa en la mayoría de los pacientes que tienen coronarias angiográficamente normales.
4. Una prueba negativa es consistente con un riesgo bajo de eventos cardiovasculares en los siguientes 2 a 5 años.
5. Una prueba positiva confirma la presencia de placa aterosclerótica coronaria.
6. A mayor puntaje de calcio, mayor la probabilidad de enfermedad obstructiva, pero los hallazgos no son específicos para la localización.
7. El puntaje total de CAC correlaciona pero infraestima la carga verdadera de placa aterosclerótica.
8. Un puntaje de CAC alto se asocia con un riesgo moderado a alto de eventos cardiovasculares en los siguientes 2 a 5 años.

La angiocoronariografía no invasiva

La TCMC es sumamente útil en la evaluación de las lesiones coronarias, debido a su capacidad de valorar la luz arterial y la pared vascular discriminando distintas densidades radiológicas para obtener información sobre la composición de las placas de ateromas. (91-93)

Comparada con la cinecoronariografía convencional, la TCMC ha demostrado que tiene un grado de precisión diagnóstica elevado en la detección de estenosis coronarias. Sin embargo, la TCMC aún tiene limitaciones, sobre todo en presencia de lesiones muy calcificadas, *stents* coronarios con diámetro luminal < 3 mm, pacientes obesos o con FC elevadas o ritmo irregular. (94-98)

Las características diagnósticas de la TCMC dependen de las características basales y de la preprueba de la población analizada. En rasgos generales, podemos decir que la sensibilidad para la detección de estenosis significativas mayores del 50% con equipos de 64 filas es cercana al 90%, mientras que la especificidad está entre el 70% y el 90%, con un valor predictivo positivo de entre el 64% y el 93% y un valor predictivo negativo de entre el 83% y el 100%, con dependencia del sector del vaso analizado. En función de estos resultados podemos concluir que la mayor fortaleza de la TCMC reside en su capacidad para excluir la presencia de enfermedad coronaria. (99-102)

Evaluación en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

La mayoría de los datos disponibles actualmente acerca de la detección de estenosis coronaria con TCMC de 64 filas de detectores se obtuvieron de 45 estudios unicéntricos de grupos de pacientes seleccionados con sospecha de enfermedad coronaria y síntomas estables, con una probabilidad preprueba intermedia de enfermedad coronaria. El alto valor predictivo negativo en todos los estudios sugiere que la TCMC es clínicamente útil para descartar enfermedad coronaria en este grupo de pacientes. Sin embargo, es importante

señalar que la mayoría de ellos se llevaron a cabo con enfermos coronarios o por dolor torácico comparándose con la angiografía invasiva. No hay ensayos serios en poblaciones sanas que hayan comparado TCMC con la apreciación clínica. (4, 89, 99-101)

Por lo tanto, este Consenso entiende que el nivel de evidencia es pobre para un análisis coronario por tomografía en una población general sana. Este Consenso comprende que ciertos centros asistenciales mayormente localizados en Europa indiquen luego de una CAC por sobre 100 UH la continuación del estudio con una coronariografía por este método dado el número de lesiones no calcificadas que puedan existir.

Sin embargo, la recomendación para tal práctica al momento actual es pobre (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia C**).

Individuos asintomáticos y tomografía como screening poblacional

Contrariamente a estos aciertos de la TCMC para patologías torácicas no coronarias en el universo de la prevención primaria, no hay al presente una recomendación sólida para indicar esta técnica en la población general (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia C**).

C. Índice tobillo-brazo

La enfermedad vascular periférica es un trastorno aterotrombótico que afecta las arterias, especialmente de los miembros inferiores, y que se asocia con infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte. Los principales factores de riesgo de esta enfermedad son tabaquismo, diabetes, edad > 55 años en el hombre y > 65 años en la mujer, dislipidemia, hipertensión arterial y antecedentes de enfermedad cardiovascular previa.

El índice tobillo-brazo es la mejor prueba para documentar la enfermedad vascular periférica. Para determinarlo es necesario disponer de un Doppler con una frecuencia de emisión de entre 5 y 10 MHz y un manguito para la toma manual de la presión arterial. La determinación de la presión arterial se realiza a nivel de la arteria braquial en ambos brazos, y en ambos pies, habitualmente a nivel de la arteria tibial posterior y de la arteria pedia dorsal. Antes de iniciar la medición de la presión sistólica, el paciente debe permanecer en decúbito supino durante al menos cinco minutos. Se debe buscar con el transductor del Doppler la zona que produce el sonido más audible y, a continuación, aumentar la presión del manguito al menos 20 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica. Se considera anormal un resultado > 1,30 y > o < 0,90 leve a moderado cuando es de 0,41 a 0,90 y grave si es < 0,40. Esto es importante porque si bien 1 de cada 5 pacientes > 65 años presenta la enfermedad, sólo 1 de cada 10 en esta condición presenta los signos clínicos típicos de claudicación intermitente. Es importante entonces contar con un método que pueda detectarlos en una fase temprana para tratarlos y evitar la progresión. Además, la enfermedad vascular periférica es un fuer-

te marcador de enfermedad coronaria pues el que la presenta tiene 6 veces más posibilidad de morir por un evento coronario y su detección con esta prueba permite sospechar el compromiso arterial de los miembros inferiores y buscar la enfermedad coronaria, (103) si bien es verdad que no existen estudios clínicos aleatorizados que demuestren que la medición del índice tobillo-brazo sirva para motivar a un paciente asintomático a tomar medidas tendientes a reducir los factores de riesgo o que la medición seriada de este índice pueda ser usada para monitorizar o guiar el tratamiento.

Un índice tobillo-brazo $\geq 0,90$ tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% en relación con la angiografía de contraste para una obstrucción de al menos el 50%. (104) Asimismo, se ha establecido que también un índice tobillo-brazo superior a 1,30 (105) también es indicador de enfermedad vascular periférica e indica arterias calcificadas y no compresibles. La importancia de realizar esta prueba se debe a que identifica de manera precoz la presencia de arteriopatía periférica, mejora la estratificación, sienta pronóstico y permite realizar recomendaciones para evitar la progresión de la enfermedad con un control estricto de los factores de riesgo y medicación acorde y, como ya se dijo, obliga a buscar enfermedad especialmente en el territorio coronario.

Por cada 0,1 de descenso del valor de este índice existe un 10,2% de incremento del riesgo relativo de enfermedad cardiovascular y muerte a los 5 años. (103, 104) En el Cardiovascular Health Study, la mortalidad cardiovascular a los 6 años fue mayor del 32% en el grupo con un índice tobillo-brazo menor de 0,9, mientras que en aquellos con un índice normal la mortalidad fue del 8,7%; también fue mayor la presencia de insuficiencia cardíaca, enfermedad cardiovascular y enfermedad cardiovascular recurrente. (106, 107)

La probabilidad de un índice tobillo-brazo anormal aumenta con la edad y con un número mayor de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. (108, 109) El síndrome metabólico es más frecuente en la enfermedad vascular periférica (57%) que en la enfermedad coronaria (40%) y que en el accidente cerebrovascular (43%). (110)

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que un **índice tobillo-brazo anormal** en individuos asintomáticos se asocia con eventos cardiovasculares. (103, 107, 111-123) Uno de ellos recabó datos de 16 estudios, reunió un total de 24.955 hombres y 23.399 mujeres sin historia de enfermedad cardiovascular e incluyó una población heterogénea, de distintas razas. Un **índice tobillo-brazo** < 0,9 comparado con uno de 1,11 a 1,4 se asoció con un *hazard ratio* para mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares mayores de 3,33 para hombres y 2,71 para mujeres. (112) Un **índice tobillo-brazo** > 1,4 se asoció con un riesgo mayor. Sin embargo, el mayor beneficio con esta prueba se observó en los hombres en la categoría de Framingham más elevada (> 20%) y un índice normal reducía el riesgo a intermedio. (111) En las mujeres, el

mayor beneficio del índice se encontró en las de riesgo bajo de Framingham (< 10%), y en ellas un índice bajo o mayor de 1,3 las reclasificaba en riesgo alto. La reclasificación ocurrió en el 19% de los hombres y en el 36% de las mujeres. Por lo tanto, un índice anormal se asociaba con un riesgo cardiovascular aumentado tanto en el hombre como en la mujer y la predicción de riesgo era independiente del riesgo de Framingham.

Las limitaciones de este índice son la presencia de arterias calcificadas que se observan con más frecuencia en ancianos y en diabéticos, en aquellos con estenosis proximal de la arteria ilíaca y en aquellos con estenosis graves pero con colaterales importantes.

La **recomendación** para la determinación de este índice es de **clase IIa, nivel de evidencia B**. La medición del índice tobillo-brazo es útil para establecer el riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos con un nivel de riesgo intermedio. (111)

Síndrome metabólico

El agrupamiento de los factores de riesgo cardiovascular con una frecuencia más alta de la que se podría esperar según el azar se reconoció hace más de 80 años, cuando el sueco Kylin describió el síndrome “hipertensión, hiperglucemia, hiperuricemia”. (124) En 1988, Reaven introdujo el término “síndrome X” para referirse a la resistencia a la insulina y sus consecuencias cardiovasculares. (125) El concepto de “síndrome metabólico” (SM) se difundió de manera universal, principalmente a través de las diferentes definiciones propuestas por varios grupos académicos y sociedades científicas. (126-130) Todas esas definiciones coinciden en general en los diferentes componentes y en considerar el diagnóstico de SM cuando están presentes por lo menos tres de los cinco componentes clásicos. Sin embargo, existen ligeras variaciones en los puntos de corte y en la consideración de indicadores de resistencia a la insulina u obesidad abdominal como elementos excluyentes.

En octubre de 2009, expertos de varias sociedades y organizaciones científicas se reunieron con el objeto de armonizar la definición del SM. (131) En la Tabla 2 se detallan los criterios para los cinco componentes. Se coincidió en que la obesidad abdominal no debe ser un requisito excluyente para el diagnóstico, sino uno de los cinco componentes clásicos. Sin embargo, el aumento del perímetro del abdomen representa una característica fenotípica saliente para identificar individuos portadores del síndrome. Se consideran además puntos de corte para la circunferencia abdominal específicos para cada grupo étnico, con valores que oscilan entre 85 y 102 cm para los varones y entre 80 y 88 cm para las mujeres.

El SM es una entidad frecuente y en todas las series publicadas es una función directa de la edad. En el importante relevamiento efectuado por la encuesta norteamericana del NHANES II, la prevalencia fue del 6,7% en la tercera década de la vida y del 42% en los mayores de 70 años. (132) En este estudio, el grupo de los hispanos fue el que tuvo las frecuencias más

Aumento de la circunferencia abdominal	Según la población
Aumento de triglicéridos (o tratamiento farmacológico)	> 150 mg/dl
Reducción de colesterol HDL (o tratamiento farmacológico)	< 40 mg/dl en varones < 50 mg/dl en mujeres
Elevación de la presión arterial (o tratamiento farmacológico)	> 130/85 mm Hg
Elevación de glucemia en ayunas (o tratamiento farmacológico)	> 100 mg/dl

Tabla 2. Definición de síndrome metabólico

elevadas en ambos sexos y en todas las edades. Estas diferencias se deben a la gran influencia que tienen en esta afección los factores genéticos, alimentarios, sociales, ambientales y de actividad física. Cameron y colaboradores efectuaron una de las recopilaciones más extensas de las publicaciones referentes a su prevalencia en diferentes comunidades del mundo. Estos autores analizaron 26 estudios de los cinco continentes y comprobaron amplias diferencias entre las series. Encontraron divergencias respecto a la prevalencia general, predominancia en cada uno de los sexos y frecuencia de cada componente del síndrome, que se explican por factores metodológicos y biológicos. Las diferencias fueron amplias: entre los varones osciló entre el 8% en la India y el 24% en los Estados Unidos, y entre las mujeres entre el 7% en Francia y el 43% en Irán. (133) Factores biológicos como la constitución genética (que condiciona diferentes características metabólicas), el estilo de vida, la alimentación y el grado de actividad física o el sedentarismo influyen en estas diferencias poblacionales.

En la Argentina, Luquez y colaboradores analizaron 688 individuos adultos en Deán Funes y 669 en Oncativo, ambas ciudades de la provincia de Córdoba. La prevalencia global de SM osciló entre el 19,4% y el 21,4% según la definición utilizada. (134) Coniglio y colaboradores encontraron prevalencias que variaron entre el 26% y el 31%, según diferentes criterios en empleados públicos. (135) En el Hospital de Clínicas de Buenos Aires se llevó a cabo una investigación destinada a investigar cuál es la prevalencia del SM en una población hospitalaria. Con ese objeto se analizaron 1.220 pacientes que concurren al consultorio externo de Cardiología con edades que oscilaban entre los 30 y los 95 años. El SM estaba presente en el 38,7% de los varones y el 19,4% de las mujeres. (136) Piombo y colaboradores analizaron 239 casos de infarto agudo de miocardio y angina inestable internados en cuatro unidades coronarias de la ciudad de Buenos Aires. Como era de esperar, la prevalencia de SM en esta población fue mayor que en todas las demás encuestas efectuadas en la población general o en la población hospitalaria ambulatoria y fue del 53,3%. (137)

Actualmente persiste la controversia acerca de si el SM es un verdadero “síndrome” o una simple constelación de varios factores de riesgo asociados. Un aspecto central en este debate es identificar la existencia de un factor subyacente que actúe o se reconozca como un denominador común a todos sus componentes. En este sentido, existe evidencia que relaciona a la resistencia a la insulina y al hiperinsulinismo secundario compensador como factores etiológicos determinantes en la instalación del síndrome metabólico, (138) a pesar de que en la bibliografía existe cierta controversia y algunos estudios no pudieron demostrar esta asociación. (139) La resistencia a la insulina es la consecuencia de una compleja interacción entre factores genéticos, alimentarios y del estilo de vida de cada sujeto. Las mutaciones del gen que codifica el receptor de la insulina, localizado en el cromosoma 19, podrían tener un papel relevante en este sentido. Se han identificado más de 50 mutaciones de dicho gen, con diferentes grados de penetrancia. (140, 141) La insulina facilita el ingreso de glucosa al músculo y al tejido graso y bloquea la glucogenólisis hepática. En presencia de resistencia a la insulina, las células muestran una reducción de la sensibilidad a la acción de la hormona, lo que determina una reducción del ingreso de glucosa a las células y un incremento de ella en la sangre. Esto cierra el círculo estimulando aún más la secreción de insulina en las células beta de los islotes de Langerhans conformando el patrón hiperglucemia-hiperinsulinemia. El final del ciclo se establece con el agotamiento de los islotes pancreáticos y el déficit de insulina. La resistencia a la insulina favorece la disfunción endotelial por distintos mecanismos (142) y es esta alteración la que produciría la alteración vascular que favorecería la enfermedad cardiovascular en este síndrome. También se altera el metabolismo de los lípidos, generando la “tríada dislipidémica” proaterogénica (aumento de triglicéridos, reducción de colesterol HDL y aumento de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas).

Uno de los componentes fundamentales del SM es la obesidad visceral. El tejido adiposo intraabdominal no es solamente un sitio de acumulación de grasa, sino que además es un órgano endocrino donde se sintetizan y segregan diferentes factores que fueron llamados “adipocitocinas”. Las células que componen la grasa visceral suelen ser “adipocitos disfuncionales” (homologando el concepto a la disfunción de las células endoteliales). Los macrófagos del tejido adiposo serían también una fuente importante de la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6, el factor de necrosis tumoral y otros que favorecen la disfunción endotelial. Estas citocinas y los ácidos grasos libres que libera el tejido graso abdominal tienen un efecto nocivo sobre los otros tejidos blanco de la insulina (muscular y hepático) favoreciendo por un lado la resistencia a la insulina y por otro la disfunción endotelial. El estado proinflamatorio y protrombótico son dos características esenciales del SM. Asimismo, aumenta la secreción de endotelina y angiotensina II,

potentes vasoconstrictores que favorecen la disfunción endotelial y la hipertensión arterial. (143, 144) Otra característica del SM es el estado inflamatorio, que se caracteriza por el aumento de proteína C reactiva que generalmente se encuentra elevada en el SM. (145)

Con respecto a la obesidad abdominal y su creciente importancia en la conformación del perfil de riesgo cardiometabólico, es fundamental establecer el modo correcto de medir el perímetro del abdomen. El paciente debe estar de pie, en espiración normal (no forzada) y sin contraer los músculos de la pared. La medición debe hacerse en un punto intermedio entre la última costilla y la cresta ilíaca. Esto debería ser un paso ineludible en el examen físico de todo paciente durante una consulta médica, particularmente en los individuos portadores de diabetes mellitus (DM) o con riesgo de contraerla o de cardiopatía isquémica o sus equivalentes (enfermedad vascular cerebral, vascular periférica o aneurisma de la aorta abdominal).

La presencia del síndrome se relaciona con un riesgo aumentado a mediano y a largo plazos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y DM. En el estudio Kuopio se siguieron 1.209 varones finlandeses de 42 a 60 años de edad al ingreso. Esta población tenía una prevalencia de SM del 14,3%. Al cabo de 11 años de seguimiento, los portadores del síndrome tuvieron más mortalidad coronaria (RR: 3,77), mortalidad cardiovascular (RR: 3,55) y mortalidad global (RR: 2,43). (146) En otra experiencia escandinava, el estudio Botnia, se incluyeron 3.606 adultos seguidos durante 7 años. El riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular fue tres veces mayor y la mortalidad cardiovascular fue seis veces mayor en los pacientes con SM. (147) También existe considerable evidencia que demuestra el poderoso poder predictivo de DM que posee el SM. En el estudio Kuopio se efectuó el seguimiento durante 4 años de 1.005 varones adultos y se comprobó que la presencia de SM predice la aparición de DM, con *odds ratios* de alrededor de 5. (148) En un estudio norteamericano de 822 sujetos controlados prospectivamente durante alrededor de 5 años, los *odds ratios* para DM oscilaron entre 3,4 y 5,4. (149)

Cada uno de los componentes del SM favorecen la aparición de ECA, pero permanece el debate acerca del efecto sinérgico, o sea que su asociación es más que la suma de esos componentes. En el metaanálisis de Gami y colaboradores que analizó 37 estudios que incluyeron 172.573 individuos se demostró que el SM tiene un riesgo relativo para eventos cardiovasculares y muerte de 1,78 (IC 95% 1,58 a 2,00). (150) Otro metaanálisis más reciente y más amplio identificó 87 estudios con un total de 951.083 pacientes. El SM se asoció con un aumento del doble en eventos cardiovasculares totales y de 1,5 en mortalidad por todas las causas. Quedaría por dilucidar si el significado pronóstico del SM excede el riesgo asociado con la suma de los componentes individuales. (151)

El tratamiento del SM se basa esencialmente en cambios profundos y persistentes del estilo de vida. Los

pilares son alcanzar el peso ideal, la dieta y la actividad física. Existen claras evidencias que demuestran que al cabo de pocos meses de entrenamiento aeróbico es posible mejorar sustancialmente todos los componentes del SM y por ende reducir su presencia. (152, 153) En los capítulos sobre obesidad y sedentarismo del presente Consenso figuran las recomendaciones respecto de dieta y actividad física, respectivamente. Existen además fármacos sensibilizadores de la insulina, como las tiazolidindionas y la metformina. Las primeras reducen claramente la resistencia a la insulina, pero deben emplearse con precaución debido a la retención hidrosalina. La metformina fue evaluada en el estudio Diabetes Prevention Program, (154) en el que 3.234 pacientes con intolerancia a la glucosa fueron asignados a cuidados habituales y placebo, a un programa intensivo de dieta y ejercicios físicos o metformina. Al cabo de 2,8 años de seguimiento, en el grupo con intervención sobre el estilo de vida se redujo la incidencia de DM en un 58% y en el de metformina en un 31% con respecto al grupo control. (154)

Las recomendaciones terapéuticas en el SM son las siguientes:

- Dieta hipocalórica e hipograsa (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).
- Actividad física (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).
- Control de la presión arterial con dieta y fármacos (según necesidad) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).
- Control de la dislipidemia con dieta y fármacos (según necesidad) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia C**).
- Control de la glucemia con dieta, actividad física y fármacos (según necesidad) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).
- Metformina (**Recomendación de clase IIb, nivel de evidencia B**).

Conclusiones

En este capítulo del Consenso de Prevención Cardiovascular, sobre biomarcadores, imágenes y otros factores de riesgo, tratamos de reflejar un resumen donde se conjugan la evidencia mundial del tema con la experiencia nacional y de los autores del tema.

Se puso especial énfasis en la notable utilidad de los puntajes de riesgo cardiovascular, pero también sus limitaciones de validación interna y externa, fundamentalmente el hecho de que deben ser adecuados a las características regionales de los factores de riesgo.

Se mencionaron además los criterios actuales de *performance* y el valor actual del MRN y el MDI. Se actualizó lo vinculado a biomarcadores, desde los ya aceptados a los noveles, con excepción de los genéticos por no estar aún disponibles. De las imágenes se reflejó la opinión sobre el Doppler carotídeo, la TCMC y el índice tobillo-brazo, que constituyen los más empleados universalmente; por razones de espacio y falta de aplicación clínica universalmente estandarizada escapa de

este capítulo la consideración de otras pruebas, como la de evaluación endotelial, la resonancia magnética y los métodos de imágenes de fusión, que están aún en una etapa experimental.

Finalmente, se refleja una actualización en profundidad del SM, de gran importancia por su gran crecimiento epidemiológico y su alto riesgo de asociación con eventos cardiovasculares y diabetes tipo 2. Todos estos elementos constituyen herramientas diagnósticas que ayudan a incrementar la detección de población de riesgo intermedio y su reclasificación teniendo en cuenta su verdadero riesgo cardiovascular global y la corrección terapéutica más adecuada a su riesgo global.

Bibliografía

1. Gupta R, Deedwania P. Interventions for Cardiovascular Disease Prevention. *Cardiol Clin* 2011;29:15-34.
2. Vilarino J, Esper R, Badimon J. Fisiopatología de los síndromes coronarios agudos. Tres paradigmas para un nuevo dogma. *Rev Esp Cardiol* 2004;4:12G-24G.
3. Esper RJ, Vilarino JO. Rotura de placa y trombosis en la enfermedad aterosclerótica coronaria. En: Esper RJ y Vilarino JO, editores. La placa aterosclerótica de alto riesgo. Barcelona: Prous Sciences; 2002. p. 1-17.
4. Greenland P, Alpert JA, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2182-99.
5. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1169-77.
6. Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff Jr DC, Havas S, et al. ACCF/AHA 2009 Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for Primary Prevention of Cardiovascular Disease) Developed in Collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association Endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1364-405.
7. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2011;123:551-65.
8. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
9. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: From area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Statist Med* 2008;27:157-72.
10. Spertus JA, Bonow RO, Chan P, Diamond GA, Drozda Jr JP, Kaul S, et al. ACCF/AHA New Insights Into the Methodology of Performance Measurement American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1767-82.
11. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-51.

12. Scirica BM, Morrow DA. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? The verdict is still out. *Circulation* 2006;113:2128-51.
13. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
14. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144:537-47.
15. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
16. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
17. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
18. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109:1349-53.
19. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation* 2004;109:1955-9.
20. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8.
21. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159:882-90.
22. Cook N, Ridker P. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: The role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150:795-802.
23. van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1323-8.
24. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
25. Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38:217-31.
26. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. For the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
27. Heart Protection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011;377:469-76.
28. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahan AD, Ford I, Cooney J, Macphie, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-55.
29. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004;110:1903-8.
30. Oei H-HS, van der Meer I, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M, Witteman J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is associated with risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2005;111:570-5.
31. The Lp-PLA2 Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010;375:1536-44.
32. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368-73.
33. Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, Bettencourt R, Wolfert RL, Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:913-9.
34. Wilensky RL, Shi Y, Mohler ER 3rd, Hamamdzcic D, Burgert ME, Li J, et al. Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2 reduces complex coronary atherosclerotic plaque development. *Nat Med* 2008;14:1059-66.
35. Serruys PW, García-García HM, Buszman P, Erne P, Verheye S, Aschermann M, et al. Effects of the direct lipoprotein associated phospholipase A(2) inhibitor darapladib on human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 2008;118:1172-82.
36. White H, Held C, Stewart R, Watson D, Harrington R, Budaj A, et al. Study design and rationale for the clinical outcomes of the STABILITY Trial (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb TherapY) comparing darapladib versus placebo in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2010;160:655-61.
37. The Stabilization of Plaques Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction (SOLID-TIMI): ClinicalTrials.gov
38. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302:412-23.
39. Dati F, Tate JR, Marcovina SM, Steinmetz A. First WHO/IFCC International Reference Reagent for Lipoprotein(a) for Immunoassay Lp(a) SRM 2B. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:670-6.
40. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361:2518-28.
41. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.
42. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202-6.
43. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1203-12.
44. Antoniaades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009;30:6-15.
45. Voutilainen S, Virtanen JK, Rissanen TH, Alftan G, Laukkanen J, Nyssönen K, et al. Serum folate and homocysteine and the incidence of acute coronary events: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:317-23.
46. Dudman NP. An alternative view of homocysteine. *Lancet* 1999;354:2072-4.
47. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-31.
48. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
49. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87(Suppl II):II-56-II-65.

50. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-7.
51. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
52. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
53. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Nieto FJ, Shahar E, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-87.
54. Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23:934-40.
55. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34:2367-72.
56. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004;35:2788-94.
57. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005;257:430-7.
58. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005;179:325-31.
59. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.
60. Kura ML, Ingino CA, Vila JF, Romero R, Ferrario A, Lylyk P. Evaluación morfológica y funcional no invasiva de la carga aterosclerótica en pacientes en riesgo vascular. *Rev Arg Radiología* 2006;70:189-96.
61. Khot UM, Khot NB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
62. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside GD, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003;290:891-7.
63. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
64. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182-5.
65. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
66. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008;168:1333-9.
67. Prati P, Tusetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, et al. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 2008;39:2470-6.
68. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke* 2007;38:2873-80.
69. Spence ID, Eliasziw M, Di Cicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002;33:2916-22.
70. Ingino CA, Kura ML, Machado RH, Pulido JM, Archer MM, Cherro A y col. Utilidad de la presencia y tipo de placa carotídea en la predicción de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. *Rev Argent Cardiol* 2011;79:139-47.
71. Tanaka H, Nishino M, Ishida M, Fukunaga R, Sueyoshi K. Progression of carotid atherosclerosis in Japanese patients with coronary artery disease. *Stroke* 1992;23:946-51.
72. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:1189-94.
73. Marek JM, Koehler C, Aguirre ML, Westerband A, Gentile AT, et al. The histologic characteristics of primary and restenotic carotid plaque. *J Surg Res* 1998;74:27-33.
74. Kanadasi M, Çaylı M, San M, Aikimbaev K, Alhan CC, Demir M, et al. The presence of a calcific plaque in the common carotid artery as a predictor of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2006;57:585-92.
75. Grotta JC, Yatsu FM, Pettigrew LC, Rhoades H, Bratina P, Vital D, et al. Prediction of carotid stenosis progression by lipid and hematologic measurements. *Neurology* 1989;39:1325-31.
76. Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, Hashimoto H, Itoh T, Shimizu Y, et al. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study). *Cerebrovasc Dis* 2007;24:35-42.
77. Tabara Y, Kohara K, Nakura J, Miki T. Risk factor-gene interaction in carotid atherosclerosis: effect of gene polymorphisms of renin-angiotensin system. *J Hum Genet* 2001;46:278-84.
78. Chapman CM, Palmer LJ, McQuillan BM, Hung J, Burley J, Hunt C, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen gene are associated with carotid intimal-medial thickening in females from a community-based population. *Atherosclerosis* 2001;159:209-17.
79. Hegele RA. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1996;246:21-38.
80. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis. A point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:177-81.
81. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bønaa KH, Løchen ML, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke. A 10-year follow-up of 6584 men and women: The Tromsø Study. *Stroke* 2011;42:972-8.
82. Peters SA, Dogan S, Meijer R, Palmer MK, Grobbee DE, Crouse JR, et al, on behalf of METEOR Investigators. The use of plaque score measurements to assess changes in atherosclerotic plaque burden induced by lipid-lowering therapy over time. The METEOR Study. *J Atheroscler Tromb* 2011;18:784-95.
83. Kaufmann PA, Knuuti J. Ionizing radiation risks of cardiac imaging: estimates of the immeasurable. *Eur Heart J* 2011;32:269-71.
84. Kim KP, Einstein AJ, Berrington de González A. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1188-94.
85. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2663-99.
86. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1397-406.
87. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, Kavousi M, van Rooij FJ, Hunink MG, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1407-14.

88. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010;303:1610-6.
89. Gurfinkel E. Prevención primaria. En: Gurfinkel E, editor. *La enfermedad coronaria*. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2008.
90. Nasir K, Shaw LJ, Budoff MJ, Ridker PM, Peña JM. Coronary artery calcium scanning should be used for primary prevention: pros and cons. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:111-8.
91. van Velzen JE, Schuijff JD, de Graaf FR, Boersma E, Pundziute G, Spanó F, et al. Diagnostic performance of non-invasive multidetector computed tomography coronary angiography to detect coronary artery disease using different endpoints: detection of significant stenosis vs. detection of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2011;32:637-45.
92. Makino K, Yoshitama T, Kanda S, Takasawa Y, Yamada T, Itaya H, et al. Relation of coronary plaque composition determined by 64-slice multidetector computed tomography in patients with suspected coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1624-9.
93. Arnoldi E, Henzler T, Bastarrika G, Thilo C, Nikolaou K, Schöpf UJ. Evaluation of plaques and stenosis. *Radiol Clin North Am* 2010;48:729-44.
94. Tochii M, Takagi Y, Anno H, Hoshino R, Akita K, Kondo H, et al. Accuracy of 64-slice multidetector computed tomography for diseased coronary artery graft detection. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1906-11.
95. Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, Pepi M, Bartorelli AL. Multidetector computed tomography coronary angiography for the assessment of coronary in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2010;105:645-55.
96. Dewey M, Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Sara L, Cox C, et al. Patient characteristics as predictors of image quality and diagnostic accuracy of MDCT compared with conventional coronary angiography for detecting coronary artery stenoses: CORE-64 Multicenter International Trial. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:93-102.
97. Meijboom WB, Meijis MF, Schuijff JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2135-44.
98. Ropers U, Ropers D, Pflederer T, Anders K, Kuettner A, Stilianakis NI, et al. Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2393-8.
99. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36.
100. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-32.
101. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Sostman HD. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. *Am J Med* 2008;121:715-25.
102. Herzog C, Zwerner PL, Doll JR, Nielsen CD, Nguyen SA, Savino G, et al. Significant coronary artery stenosis: comparison on per-patient and per-vessel or per-segment basis at 64-section CT angiography. *Radiology* 2007;244:112-20.
103. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-9.
104. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl S):S5-67.
105. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *New Engl J Med* 2001;344:1608-21.
106. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;88:837-45.
107. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19:538-45.
108. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JO. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:583-89.
109. Resnick HE, Foster GL. Prevalence of elevated ankle-brachial index in the United States 1999 to 2002. *Am J Med* 2005;118:676-9.
110. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004;25:342-8.
111. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
112. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1292-8.
113. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-6.
114. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2004;57:294-300.
115. Kornitzer M, Dramaix M, Sobolski J, Degre S, De Backer G. Ankle/arm pressure index in asymptomatic middle-aged males: an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology* 1995;46:211-9.
116. Kuller LH, Shemanski L, Psaty BM, Borhani NO, Gardin J, Haan MN, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-6.
117. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Br Med J* 1996;313:1440-4.
118. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goof D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2005;162:33-41.
119. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003;163:1939-42.
120. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006;113:388-93.
121. van der Meer I, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-94.
122. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:3.
123. Abbott RD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle/brachial blood pressure in men >70 years of age and the risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:280-4.
124. Kylin E. Studien ubre das hypertonie-hyperglycaemia-hyperurikamie syndrome. *Zentralblatt fur innere medizin* 1923;44:105-27.
125. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.

126. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
127. Balkau B, Charles M. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes Med* 1999;16:442-3.
128. Einhorn D, Reaven G, Cobin R. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrin Pract* 2003;9:237-52.
129. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
130. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
131. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
132. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
133. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:351-75.
134. Luquez H, De Loredo L, Madoery R, Luquez H (h), Senestrari D. Síndrome metabólico: Prevalencia en dos comunidades de la provincia de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP III y OMS. *Rev Fed Arg Cardiol* 2005;34:80-95.
135. Coniglio R, Nellem J, Gentili R, Sibeichi N, Agusti E, Torres M, et al. Síndrome metabólico en empleados en la Argentina. *Medicina (B Aires)* 2009;69:246-52.
136. Lerman J. Epidemiología del síndrome metabólico. En: Lerman J, Iglesias R, editores. *Enfoque integral del síndrome metabólico*. 2.a ed. Buenos Aires: Editorial Intermédica; 2009.
137. Piombo AC, Gagliardi J, Blanco F, Croto K, Ulmet E, Guetta J y col. Prevalencia, características y valor pronóstico del síndrome metabólico en los síndromes coronarios agudos. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:424-28.
138. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
139. Vicario A. Síndrome X. Una entidad paradójicamente anónima. *Medicina (B Aires)* 2005;65:154-8.
140. Muller-Wieland D, Taub R, Tewari DS, Kriauciunas KM, Sethu S, Reddy K, et al. Insulin-receptor gene and its expression in patients with insulin resistance. *Diabetes* 1989;38:31-8.
141. Taylor SI, Cama A, Accili D, Barbetti F, Quon MJ, de la Luz Sierra M, et al. Mutations in the insulin receptor gene. *Endocr Rev* 1992;13:566-95.
142. Stout RW. Insulin and atheroma: 20 years perspective. *Diabetes Care* 1990;13:631-54.
143. Piatti PM, Monti LD, Galli, Fragasso G, Valsecchi G, Conti M, et al. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metab Clin Exp* 2000;49:748-52.
144. Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY, et al. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;111:1373-80.
145. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events.

An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.

146. Lakka H, Laaksonen D, Lakka T. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
147. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
148. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
149. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005;112:3713-21.
150. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403-14.
151. Mottillo S, Filion K, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32.
152. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, et al. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the Heritage Family study. *Med Sci Sports Exercise* 2003;35:1703-9.
153. O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Gonzalez F, Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol* 2006;100:1584-9.
154. Diabetes Prevention Program Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

12. AGENTES FARMACOLÓGICOS PARA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Coordinador: Dr. Alberto Cafferata

Miembros: Dres. Claudio Domínguez, Gerardo Elikir, Alejandro Lakowsky^{MTSAC}, Manuel Vázquez Blanco^{MTSAC}

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo y en la Argentina, país en el cual más de la tercera parte de la mortalidad es de este origen. (1) Además, se calcula que provocan alrededor de un 20% de deterioro en la capacidad funcional. (2) Si bien las bases de la prevención cardiovascular están constituidas por todas aquellas medidas relacionadas con la modificación de la calidad de vida a través de la adopción de costumbres saludables (alimentación sana, actividad física y eliminación del tabaco), es indudable que la prescripción de ciertas drogas "cardiosaludables" tiene también un papel fundamental. Este capítulo del Consenso se refiere a la indicación de agentes farmacológicos en prevención cardiovascular más allá de sus efectos clínicos específicos (antihipertensivos, hipolipemiantes, antiarrítmicos, etc.), es decir, en cuanto a sus efectos preventivos demostrados.

Betabloqueantes

Los betabloqueantes son un grupo heterogéneo de sustancias que comparten la propiedad de bloquear los receptores betaadrenérgicos. Por este particular mecanismo de acción se han utilizado con eficacia en el tratamiento de la hipertensión arterial, (3-5) el infarto agudo de miocardio, (6-19) la cardiopatía crónica estable, (20-26) algunas arritmias, (27-29) en la prevención de la muerte súbita (30) y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (31-37) y de otras enfermedades cardiovasculares. (38-42)

Existen diferentes compuestos, algunos con mayor afinidad por los receptores β_1 o β_2 , actividad vasodilatadora periférica, dadores de óxido nítrico y eventualmente actividad agonista parcial. Pueden ser lipófilos y/o hidrófilos, propiedad que, entre otras, les confiere diferente vida media.

Se han publicado diferentes estudios aleatorizados prospectivos y multicéntricos que han demostrado la utilidad de los betabloqueantes en la prevención del infarto de miocardio, la muerte súbita y la progresión de la insuficiencia cardíaca. Los estudios ISIS-I (7) y TIMI II B (8) avalan el beneficio de estos agentes en los pacientes que han sufrido un infarto agudo, fueran sometidos o no a trombólisis. Los estudios BHAT (15, 16) y CAPRICORN (31) demostraron además que estos compuestos reducen significativamente la recurrencia del infarto y la mortalidad luego de él. Los estudios CIBIS-II (35) MERIT-HF, (36) COPERNICUS (37) y SENIORS (34) demostraron que tienen efectos beneficiosos en la evolución de los pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida en clase funcional II a IV. El estudio SENIORS con nebivolol demostró disminución de la tasa de rehospitalización y de la mortalidad en pacientes predominantemente de sexo femenino de más de 80 años con insuficiencia cardíaca. En algunos de estos estudios se demostró además que los betabloqueantes disminuyen la incidencia de muerte súbita, aun cuando este beneficio no es superior al de los cardiodesfibriladores implantables. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el estudio COURAGE (20) indicó que los betabloqueantes asociados con otras drogas son útiles para la prevención del infarto de miocardio y la muerte de causa cardíaca.

Los betabloqueantes deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial, especialmente en aquellos que padecen una cardiopatía isquémica (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los betabloqueantes deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, con infarto previo (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los betabloqueantes deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, sin infarto previo (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Los betabloqueantes deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con un síndrome co-

ronario agudo (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Los betabloqueantes deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca en clase funcional II-IV (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina desempeña un papel importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad cardiovascular. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) bloquean la formación de esta hormona impidiendo sus efectos endocrinos, paracrinos y sobre el crecimiento celular; inhiben también la síntesis de aldosterona, con lo cual limitan la retención de sodio y la pérdida de potasio bloqueando además la hipertrofia y la remodelación, tanto del ventrículo como de la capa muscular de los vasos arteriales. Todos estos efectos son beneficiosos en la evolución clínica de la disfunción del ventrículo izquierdo y de la insuficiencia cardíaca. En virtud de estas propiedades, los IECA se han utilizado en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica aguda y crónica y en los últimos años se ha comprobado su utilidad en la prevención de diferentes eventos cardiovasculares.

Numerosos estudios aleatorizados y controlados que incluyeron alrededor de 150.000 pacientes han demostrado en forma convincente que los inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECA) disminuyen en forma significativa la mortalidad, la ocurrencia de un infarto de miocardio, de ACV y de insuficiencia cardíaca en los pacientes de riesgo alto, ya sea con insuficiencia cardíaca, (43, 44) disfunción ventricular izquierda, (45, 46) enfermedad vascular (47-51) o en los diabéticos con algún factor de riesgo asociado. (50)

El estudio HOPE (47, 50) incluyó 9.297 pacientes con enfermedad cardiovascular o bien diabetes mellitus y al menos un factor de riesgo cardiovascular, a recibir ramipril 10 mg/día o placebo durante un período de 5 años. El ramipril redujo significativamente la mortalidad total debida a una causa cardiovascular y la ocurrencia de infarto y accidente cerebrovascular; en forma colateral redujo la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización, la ocurrencia de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca y de complicaciones relacionadas con la diabetes. En el estudio EUROPA, (48) más de 12.000 pacientes con enfermedad coronaria crónica fueron asignados en forma aleatorizada a recibir perindopril o placebo. Luego de un seguimiento medio de 4,2 años se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y paro cardíaco en los pacientes tratados con perindopril. Más recientemente, el estudio ONTARGET (51) demostró la equivalencia de ramipril y telmisartán para la reducción de eventos cardiovasculares (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ACV y hospitalizaciones por in-

suficiencia cardíaca) en los pacientes con enfermedad cardiovascular (coronaria, cerebrovascular, vascular periférica) o diabetes mellitus con daño de órgano blanco. Además, mostró que la asociación de las dos drogas no mejoraba los resultados y aumentaba la incidencia de hipotensión, síncope y disfunción renal.

Los IECA deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial, especialmente en aquellos que padecen diabetes o cardiopatía isquémica (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los IECA deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección en clase funcional II-IV (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los IECA deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con fracción de eyección disminuida (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los IECA deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio y riesgo elevado (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los IECA deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Los IECA deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes diabéticos con otros factores de riesgo (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Los IECA deben utilizarse en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca por disminución de la fracción de eyección en clase funcional II-IV sin disfunción renal (creatinina < 2,5 mg/dl en varones y < 2,0 mg/dl en mujeres), sin hiperpotasemia ($K < 5$) (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Bloqueantes de los receptores de la angiotensina II

Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II tienen efectos terapéuticos similares a los de los IECA. (52-54) Estos agentes bloquean la unión de la angiotensina II al receptor AT1. A diferencia de los IECA, disminuyen la acumulación de cininas y pueden causar menor incidencia de tos.

Se recomienda el uso de estos agentes con las mismas indicaciones que los IECA y deben utilizarse cuando existe intolerancia a éstos (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Antagonistas de la aldosterona

La aldosterona es un potente mineralocorticoide liberado principalmente por la corteza suprarrenal, aunque en los últimos años se ha demostrado que también puede sintetizarse en otros tejidos, como el corazón, el cerebro, los riñones y los vasos sanguíneos. La aldosterona promueve la reabsorción de sodio y su intercambio por potasio a nivel del túbulo contorneado distal y colector, en las glándulas salivales y sudoríparas y en la mucosa intestinal. Se ha comprobado además que ejerce diferentes acciones fuera del riñón, activando los receptores mineralocorticoideos presentes en el corazón, el cerebro y los vasos sanguíneos. En el

sistema cardiovascular, las concentraciones elevadas de aldosterona se han asociado con disfunción endotelial, fibrosis, hipertrofia e inflamación, insuficiencia cardíaca, activación del sistema nervioso simpático y disfunción renal. (55-58) Al mismo tiempo, el tratamiento con antagonistas de los receptores mineralocorticoideos reduce el daño ocasionado por este mineralocorticoide en los pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca. (59-62) Se recomiendan luego de un IAM en pacientes con fracción de eyección < 40% sin insuficiencia renal o hiperpotasemia, en pacientes que reciben IECA y betabloqueantes (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

Estatinas

Existe amplia evidencia de que el uso de estatinas se asocia con menor riesgo cardiovascular. (63) La base experimental abarca poblaciones diferentes y los beneficios se extienden a personas sin dislipidemia. El efecto principal de estos fármacos es la reducción de los niveles de C-LDL. Las estatinas además modifican los niveles de otros lípidos plasmáticos, como los triglicéridos y el C-HDL, y también tienen efectos independientes de los lípidos. Estos efectos podrían contribuir a sus beneficios clínicos, aunque la evidencia que sustenta estos hallazgos es menos robusta.

Uso de estatinas en individuos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Existe amplia evidencia de que las estatinas reducen la incidencia de eventos cardiovasculares y disminuyen la mortalidad de causa coronaria y total en individuos con historia personal de IAM, angina estable o inestable y revascularización miocárdica. (63-69) Las dosis elevadas de estatinas para alcanzar niveles menores de C-LDL se asocian con mayores beneficios clínicos y se recomienda alcanzar una meta de C-LDL menor de 70 mg/dl. (70) El uso de estatinas después de un evento coronario agudo o procedimiento de revascularización miocárdica se asocia con reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares posteriores. (71, 72) Por el contrario, la interrupción del tratamiento hipolipemiente crónico luego de un evento coronario se asocia con mayor mortalidad. (73) Se recomienda no suspender las estatinas durante la hospitalización por causa cardiovascular.

En pacientes con enfermedad coronaria se recomienda el uso de estatinas en forma independiente de sus niveles de colesterol (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**). Además, se recomienda el inicio de estatinas en forma precoz y en dosis elevadas durante una internación por un evento coronario agudo o una revascularización miocárdica (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

En individuos con enfermedad vascular periférica (enfermedad vasculoencefálica, aneurisma de la aorta abdominal, enfermedad carotídea sintomática y claudicación intermitente de los miembros inferiores), las estatinas son beneficiosas, aunque la evidencia no es

tan extensa. (66, 69) En estos individuos, la reciente Guía europea sobre dislipidemias recomienda alcanzar niveles de C-LDL menores de 70, similares a los recomendados para pacientes con enfermedad coronaria, aunque en otras guías de prevención la sugerencia es menos estricta. (74)

Se recomienda el uso de estatinas en pacientes con formas sintomáticas de enfermedad aterosclerótica independientemente de sus niveles de colesterol (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

En individuos con formas asintomáticas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (isquemia silente, enfermedad carotídea asintomática o ateromatosis coronaria), el uso de estatinas se asoció con estabilización y regresión de las lesiones coronarias y carotídeas. (75, 76) Algunas guías, pero no todas, recomiendan que la meta de C-LDL a alcanzar en estos pacientes sea menor de 70 mg/dl. (74, 77)

Si bien los datos sobre puntos finales clínicos son escasos, en pacientes con ateromatosis carotídea y/o coronaria se recomienda el uso de estatinas en forma independiente de sus niveles de colesterol (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Uso de estatinas en ausencia de enfermedad cardiovascular

En individuos de riesgo alto (diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad renal, trasplante cardíaco o renal y/o presencia de múltiples factores de riesgo que otorguen un riesgo > 20%) se ha observado que las estatinas reducen la morbimortalidad de causa cardiovascular. (66, 78, 79) En estos pacientes se recomienda el uso de estatinas aun sin la presencia de hipercolesterolemia. En individuos con hipercolesterolemia y riesgo bajo no hay evidencia suficiente para justificar el uso de estatinas y su uso es controversial. (74, 80)

En individuos de riesgo moderado y alto se recomienda el uso de estatinas aun en ausencia de hipercolesterolemia para prevenir eventos cardiovasculares (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**).

Uso de estatinas en poblaciones especiales

Mayores de 65 años

Los sujetos añosos tienen un elevado riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular. Si bien la evidencia no es tan amplia, se considera que las estatinas son tan eficaces y al menos igual de seguras en ancianos que en personas menores. (66, 81) En mayores de 85 años, los datos son más escasos y el juicio clínico resulta aún más relevante. Si la calidad de vida y el pronóstico de un individuo mayor de 85 años es el adecuado, está justificado el uso de estatinas. (74) Al igual que en adultos jóvenes, la utilización de estatinas en ancianos sin otros factores de riesgo ni enfermedad cardiovascular podría no estar justificada.

Se recomienda el uso de estatinas en personas mayores de 65 años con hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo

(**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**). En mayores de 85 años, el uso de estatinas podría estar justificado si el pronóstico y la calidad de vida del individuo son los adecuados (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C**).

Mujeres

En mujeres de riesgo alto, las estatinas han mostrado beneficios en forma independiente de los niveles de lípidos. (64, 66, 82) Por este motivo, las estatinas deben utilizarse de manera independiente de los niveles de colesterol en mujeres con enfermedad coronaria, o con otras formas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o con riesgo absoluto de enfermedad coronaria mayor del 20%. En mujeres embarazadas o en período de lactancia no se ha demostrado la seguridad del tratamiento con estatinas y se debe evitar el uso de hipolipemiantes.

Se recomienda el uso de estatinas en mujeres de riesgo alto independientemente de los valores de colesterol (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**). También se recomienda el uso de estatinas aun con valores basales de colesterol normal en mujeres con otras formas de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o con riesgo absoluto de enfermedad coronaria mayor del 20% (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia B**). Las estatinas están contraindicadas en mujeres embarazadas o en período de lactancia (**Recomendación de clase III, nivel de evidencia C**).

Aspirina

La aspirina es el agente antiplaquetario más conocido y utilizado. Inhibe en forma irreversible la ciclooxigenasa (COX), disminuyendo la síntesis de tromboxano A₂ y de esta manera la agregación plaquetaria. Es un fármaco antiagregante débil en el laboratorio, pero muy efectivo clínicamente.

Diferentes estudios aleatorizados de grandes dimensiones y varios metaanálisis han explorado la utilidad del tratamiento antiplaquetario en prevención primaria y los resultados no han sido homogéneos. (83, 84)

En el Physicians' Health Study (PHS) se evaluó la utilidad de la aspirina (325 mg en días alternos) en relación con el placebo en más de 22.000 médicos varones de los Estados Unidos de entre 40 y 84 años, sin evidencia de enfermedad vascular. (85) El estudio fue detenido prematuramente luego de 5 años de seguimiento debido al beneficio observado en el grupo aspirina, principalmente debido a la reducción en la incidencia de infarto de miocardio, sin diferencias en la mortalidad cardiovascular y con una tendencia hacia un número mayor de casos de ACV, sobre todo ACV hemorrágicos. La menor incidencia de infarto fue evidente sólo en sujetos mayores de 50 años. La aspirina se asoció con un aumento del sangrado. Aunque la reducción en la tasa de infartos en el grupo tratado fue muy importante en términos relativos, con una disminución del 44%, en términos absolutos el beneficio neto fue escaso, 0,18%

por año. El British Doctors' Trial (86) (BDT) distribuyó en forma aleatorizada a 5.139 médicos de sexo masculino en una asignación 2:1 para recibir aspirina 500 mg/día o nada. Luego de 5,6 años de seguimiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las cifras de muerte vascular, ACV, infarto o sangrado mayor.

En el Thrombosis Prevention Trial (TPT) se incluyeron 5.085 hombres con riesgo vascular alto. Con un diseño factorial 2×2 , se exploró el uso de aspirina 75 mg/día y/o warfarina con una RIN de 1,5 en un seguimiento de casi 7 años. La rama aspirina mostró una reducción no significativa del 23% en el riesgo de desarrollar cardiopatía isquémica y una reducción del 36% en la tasa de eventos coronarios no mortales. No se hallaron diferencias significativas en sangrado mayor ni en ACV. (87)

En el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment), multicéntrico, multinacional, aleatorizado y con un diseño factorial, se analizaron tres esquemas antihipertensivos distintos basados en felodipina y la utilidad de dosis bajas de aspirina (75 mg/día) en relación con placebo en casi 19.000 pacientes hipertensos de entre 50 y 80 años seguidos durante 3,8 años. (88) Se observó una reducción significativa de la probabilidad de IAM con aspirina a 1 año, sin diferencias en ACV, muerte CV o muerte por cualquier causa. Aunque no se incrementó el riesgo de sangrado mortal o cerebral, hubo mayores casos de sangrado mayor no mortal.

El PPP (Primary Prevention Project) enroló 4.495 pacientes de ambos sexos (edad media 64 años) con al menos un factor de riesgo mayor y los aleatorizó a recibir aspirina 100 mg/día, vitamina E 300 mg/día o placebo con un diseño factorial 2×2 . (89) El estudio se detuvo prematuramente debido a que un análisis interino mostró un beneficio en la rama aspirina similar al de los resultados recién publicados de los estudios HOT y TPT. La aspirina redujo el riesgo relativo de muerte cardiovascular y se asoció con una tendencia no significativa hacia menos casos de IAM, ACV y eventos combinados. El sangrado grave aumentó más de 3,5 veces con aspirina.

En el estudio CHARISMA (90) se estudiaron más de 15.000 personas, ya sea con enfermedad vascular estable y sin enfermedad pero con factores de riesgo, a recibir clopidogrel 75 mg/día o placebo; ambas ramas estaban medicadas con dosis bajas de aspirina (75 a 162 mg/día). La doble terapia antiplaquetaria no mostró beneficio en el punto de evaluación primario combinado de muerte cardiovascular, IAM o ACV en comparación con la aspirina sola, pero se asoció con un aumento del sangrado moderado o grave, respectivamente.

Para examinar el efecto de la aspirina en prevención primaria en mujeres, el Women's Health Study (WHS) incorporó casi 40.000 mujeres aparentemente sanas de más de 45 años que fueron tratadas con aspirina 100 mg en días alternos o con placebo. (91) Luego de un seguimiento de 10 años, no se encontró beneficio con la aspirina en el punto final combinado de muerte

cardiovascular, IAM o ACV, excepto por una reducción de los ACV isquémicos, sin diferencias en mortalidad o infarto. La aspirina aumentó un 40% el sangrado gastrointestinal con requerimiento de transfusión. En mujeres mayores de 65 años, la reducción del punto final primario del 26% con aspirina fue estadísticamente significativa. Al igual que en los estudios mencionados precedentemente, las reducciones absolutas observadas con aspirina fueron pequeñas, con el resultado de cifras de NNT altas: por ejemplo, la reducción del riesgo absoluto del ACV isquémico fue del 0,25% con un NNT de 392 en 10 años. En otros términos, tratando a 1.000 mujeres por 10 años con aspirina se previenen 2,5 ACV isquémicos, al costo de una hemorragia gastrointestinal mayor.

Tres estudios clínicos aleatorizados más recientes con aspirina en prevención primaria, dos de ellos en poblaciones de pacientes diabéticos, el Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial (AAAT), (92) el Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) (93) y el Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD), (94) fracasaron en el intento de verificar beneficio clínico con dosis bajas de aspirina (sólo el JPAD redujo la muerte coronaria, pero en el contexto de muy pocos eventos y con un intervalo de confianza muy amplio). En particular en los pacientes diabéticos en prevención primaria, considerados como sujetos de riesgo alto de sufrir eventos vasculares, los resultados de los estudios de prevención con aspirina han sido desalentadores. En el PPP, la cohorte de pacientes diabéticos mostró menos beneficio con aspirina que la población total; del mismo modo, un metaanálisis del Antithrombotic Trialists' Collaboration (95) evidenció un resultado neutro con aspirina en pacientes diabéticos, lo cual contrasta con el 22% de reducción relativa de eventos observada en el estudio global.

En relación con las diferencias entre sexos, un metaanálisis de Berger y colaboradores (96) halló que la aspirina en mujeres se asoció con un 17% de reducción de los casos de ACV isquémico, pero sin diferencias en infartos de miocardio. Por el contrario, los hombres presentaron un 32% de reducción relativa de IAM sin efecto sobre el ACV. Ambos grupos tuvieron una disminución significativa del riesgo relativo de sufrir cualquier evento vascular y un aumento significativo del riesgo de sangrado mayor en mujeres y varones, respectivamente). Es de destacar que el beneficio en términos de reducción absoluta del riesgo fue pequeño en ambos sexos; sobre la base de este metaanálisis, el tratamiento con aspirina de 1.000 hombres y 1.000 mujeres durante un promedio de 6,4 años producirá 8 infartos menos en varones y 3 ACV menos en mujeres, al costo de 3 sangrados mayores en varones y 2,5 sangrados mayores en mujeres.

El reciente metaanálisis de Baigent y colaboradores del Antithrombotic Trialists' Collaboration (95) reunió más de 95.000 pacientes tratados con aspirina en prevención primaria y secundaria, con más de 3.500

eventos vasculares dentro de la población de prevención primaria. En este estudio, la aspirina se asoció con una reducción relativa de eventos vasculares serios del 12% homogéneo entre los distintos subgrupos analizados. Reducciones similares se observaron en la tasa de IAM y de ACV, pero no se hallaron diferencias de mortalidad. Aunque la disminución proporcional de eventos vasculares no mortales con aspirina es similar en prevención primaria y secundaria, la reducción del riesgo absoluto es notoriamente distinta. La disminución del riesgo absoluto de eventos vasculares totales, IAM y ACV a un año con aspirina en prevención primaria es del 0,07%, 0,06% y 0,02%, respectivamente, lo cual significa NNT enormes: 1.428, 1.667 y 5.000 en cada caso. Por su parte, la aspirina se asoció con un incremento del 32% en el riesgo de ACV hemorrágico y con un 54% en el riesgo de sangrado mayor extracranial, con aumento absoluto del riesgo del 0,03%. Los mismos factores que inciden en el riesgo vascular también se asociaron con un aumento del riesgo de hemorragias, y el riesgo de sangrado no difirió significativamente entre los pacientes en prevención primaria y secundaria. Pero mientras que en prevención secundaria el beneficio conferido por la aspirina supera claramente el riesgo, en prevención por reducción absoluta del riesgo en este contexto se ve atenuado por el aumento de la posibilidad de sangrado.

En conclusión, aunque es indudable un beneficio de la aspirina en prevención cardiovascular, y que el porcentaje relativo de disminución de eventos isquémicos es similar en la población de prevención primaria y secundaria, la reducción absoluta del riesgo es mucho más pequeña en la prevención primaria, y se encuentra amortiguado por el también inequívoco aumento en el riesgo de sangrado.

En consecuencia, la decisión para recomendar aspirina debe basarse en el análisis del riesgo individual absoluto y de la relación riesgo-beneficio. El beneficio excede los riesgos en varones y mujeres menores de 80 años con un riesgo cardiovascular estimado mayor del 15%. (83, 84)

Aspirina en prevención secundaria

El uso de aspirina en prevención secundaria está avalado por varios estudios aleatorizados y diferentes revisiones.

En un análisis de 195 estudios prospectivos aleatorizados de drogas antiplaquetarias, predominantemente aspirina, comparadas con placebo, que incluyó 135.640 pacientes de riesgo alto, se observó una reducción altamente significativa, del 22% ($p < 0,0001$), en la ocurrencia de eventos cardiovasculares. (97) En los pacientes que tomaban aspirina, la reducción fue del 32%. La disminución de eventos vasculares fue del 46% en los pacientes con angina inestable, del 33% en los pacientes con angina estable, del 23% en los pacientes con enfermedad arterial periférica y del 53% en los pacientes sometidos a angioplastia. En otro estudio que analizó seis trabajos que sumaron 6.300 pacientes de prevención primaria, aleatorizados a aspirina o placebo, la aspirina redujo en un 30% la mortalidad de

causa vascular ($p < 0,001$) y la ocurrencia de infarto de miocardio ($p < 0,001$) en comparación con el placebo y en un 18% la mortalidad total ($p = 0,03$). (98)

Aspirina en los pacientes con enfermedad aterosclerótica

En el estudio ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) se observó en forma concluyente que la administración de aspirina, sola o en combinación con fibrinolíticos luego de ocurrido un infarto agudo de miocardio, disminuía en forma significativa la mortalidad y la ocurrencia de ACV y de un nuevo infarto. (99) El efecto de la aspirina fue independiente al de la estreptoquinasa y la combinación de ambos agentes tuvo efectos aditivos. En términos absolutos, la aspirina luego de un infarto puede prevenir 38 eventos vasculares mayores por cada 1.000 pacientes tratados durante un mes.

En los pacientes que han superado un infarto de miocardio, el tratamiento antiplaquetario fundamentalmente con aspirina redujo el riesgo de un evento vascular mayor en un 25% luego de 2 años de tratamiento. En los pacientes con angina inestable, angina estable y en los que fueron sometidos a una angioplastia se observó una reducción significativa del riesgo. (97)

El uso de aspirina luego de una cirugía de revascularización es seguro y disminuye el riesgo de muerte y de complicaciones isquémicas. (100)

En dos estudios que incluyeron alrededor de 40.000 pacientes con sospecha de ACV isquémico, aleatorizados a tratamiento con aspirina o placebo, la aspirina durante tres meses redujo en forma significativa la ocurrencia de eventos vasculares. (101) En el Canadian Cooperative Study Group, efectuado en 585 pacientes con ACV, la aspirina redujo el riesgo de ACV en un 31% ($p < 0,05$), estadísticamente significativo en los varones pero no en las mujeres. (102)

La aspirina debe utilizarse en el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial aterosclerótica (**Recomendación de clase I, nivel de evidencia A**).

La aspirina debe utilizarse en el tratamiento de las personas sin enfermedad cardiovascular con riesgo cardiovascular elevado y riesgo de sangrado bajo (**Recomendación de clase IIa, nivel de evidencia A**).

Bibliografía

1. <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro54.pdf>. Acceso 6/4/12.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics. 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-e181.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
5. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive

- therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
6. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823-7.
 7. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet* 1986;1:57-66.
 8. Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, Lambrew CT, Diver DJ, Smith HC, et al. Immediate versus deferred beta blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (TIMI) IIB study. *Circulation* 1991;83:422-37.
 9. The MIAMI Trial Research Group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). *Am J Cardiol* 1985;56:G1-57.
 10. Rydén L, Ariniego R, Arnman K, Herlitz J, Hjalmarson A, Holmberg S, et al. A double-blind trial of metoprolol in acute myocardial infarction. Effects on ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983;308:614-8.
 11. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7.
 12. Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, Brener SJ, Naylor CD, Califf RM, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction. The GUSTO-I experience. Global utilization of streptokinase and TPA (alteplase) for occluded coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:634-40.
 13. Harjai KJ, Stone GW, Boura J, Grines L, Garcia E, Brodie B, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:655-60.
 14. Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, Grines LL, Boura JA, O'Neill WW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2). No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1773-9.
 15. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: II. Morbidity results. *JAMA* 1983;250:2814-19.
 16. Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: I. Mortality results. *JAMA* 1982;247:1707-14.
 17. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1055-8.
 18. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 1981;2:823-7.
 19. Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1990;66:251-60.
 20. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
 21. The beta-blocker pooling project research group. The beta-blocker pooling project. Subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8-16.
 22. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
 23. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al, for the task force on practice guidelines. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-197.
 24. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104:1577-9.
 25. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al, for the Third Joint Task Force of the European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
 26. Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997;18:394-413.
 27. Rossi PR, Yusuf S, Ramsdale D, Furze L, Sleight P. Reduction of ventricular arrhythmias by early intravenous atenolol in suspected acute myocardial infarction. *Br Med J* 1983;286:506-10.
 28. Norris RM, Barnaby PF, Brown MA, Geary GG, Clarke ED, Logan RL, et al. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial infarction by intravenous propranolol. *Lancet* 1984;2:883-6.
 29. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995;91:1512-9.
 30. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995;123:358-67.
 31. The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385-90.
 32. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
 33. Australia/New Zealand heart failure research collaborative group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375-80.
 34. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al, for the carvedilol prospective randomized cumulative survival study group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-8.
 35. CIBIS-II investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
 36. MERIT-HF study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-7.
 37. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-9.
 38. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, Dirsch O, Eber B, Haverich A, et al, for the task force of the European Society of Cardiology: diagnosis and management of aortic dissection. Recommendations of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1642-81.
 39. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ. Aortic dissection. *N Engl J Med* 1987;317:1060-7.
 40. Schwarz ER, Klues HG, vom Dahl J, Klein I, Krebs W, Hanrath P. Functional, angiographic and intracoronary Doppler flow characteristics in symptomatic patients with myocardial bridging: effect of short-term intravenous betablocker medication. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1637-45.
 41. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. The long QT syndrome. En: Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 597-615.
 42. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Trivisoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-44.
 43. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
 44. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575-81.

45. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
46. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003;361:1843-8.
47. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
48. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-8.
49. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-8.
50. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.
51. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
52. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial- the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-7.
53. Dickstein K, Kjeksus J, OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002;360:752-60.
54. Mc Murray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger C, Held P, Michelson E, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-71.
55. Goodman DB, Allen JE, Rasmussen H. On the mechanism of action of aldosterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:330-7.
56. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I, Hatakeyama H, Morise T. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. *The Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. J Endocrinol Invest* 1995;18:370-3.
57. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002;26:8-20.
58. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003;108:1831-8.
59. Fraccarollo D, Galuppo P, Hildemann S, Christ M, Ertl G, Bauersachs J. Additive improvement of left ventricular remodeling and neurohormonal activation by aldosterone receptor blockade with eplerenone and ACE inhibition in rats with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1666-73.
60. Wahed MI, Watanabe K, Ma M, Yamaguchi K, Takahashi T, Tachikawa H, et al. Effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, on the progression of left ventricular dysfunction and remodeling in rats with dilated cardiomyopathy. *Pharmacology* 2005;73:81-8.
61. Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev* 2005;10:71-8.
62. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
63. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
64. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
65. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
66. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
67. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
68. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
69. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
70. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
71. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
72. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
73. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2002;105:1446-52.
74. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
75. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007;297:1344-53.
76. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Balantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
77. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of

cardiovascular disease in women - 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-62.

78. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type II diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

79. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

80. Final Report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;106:3143-421.

81. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB; on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

82. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Cholesterol lowering with simvastatin improve prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20: 614-20.

83. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746-50.

84. Bartolucci AA, Tendera M, Howard G. Meta-analysis of multiple primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2011;107:1796-801.

85. The Physicians' Health Study investigators. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.

86. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-6.

87. Thrombosis Prevention Trial Study Group. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-41.

88. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89-95.

89. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

90. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002;324:71-86.

91. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.

92. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:841-8.

93. Belch J, Mac Cuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:1-10.

94. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41.

95. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

96. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2011;162:115-24.

97. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86.

98. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002;162:2197-202.

99. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349-60.

100. Mangano DT, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-17.

101. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-9.

102. The Canadian Cooperative Study Group. A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *N Engl J Med* 1978;299:53-9.

13. ARTÍCULO DE OPINIÓN

CÓMO DEBEMOS PENSAR Y TAMBIÉN ACTUAR EN PREVENCIÓN PRIMARIA CARDIOVASCULAR

Hernán C. Doval^{IMTSAC}

Trabajamos en la oscuridad -hacemos lo que podemos-, damos lo que tenemos. Nuestra duda es nuestra pasión y nuestra pasión es nuestra misión. El resto es la locura del arte.

Henry James, *La Edad Madura*

Introducción

El desarrollo de los genes ahorradores durante la evolución genética en el período paleolítico hace que con nuestro *modo de vida* actual -que lleva al aumento de la edad de la población mundial y a la globalización del hábito del tabaco y fundamentalmente de una dieta no saludable- no debería causarnos sorpresa la explosión pandémica y sostenida, en todos los lugares del mundo, de las enfermedades crónicas. (1)

En los últimos años surgieron además retrocesos poco esperados que sumaron dificultades mayores para la salud global. El mundo entró y persiste en crisis, en realidad en varias crisis, que van desde la crisis del calentamiento climático, la crisis de la energía

no renovable (petróleo) hasta la debacle financiera y la crisis económica que llevó a la aún más acuciante inseguridad de alimentos, que en 2008-2009 empujó a millones de hogares a la pobreza y la desnutrición y que se acentuó con los cortes inmediatos y profundos de los programas de asistencia social.

Las así llamadas enfermedades no transmisibles (ENT), de las que las principales son la enfermedad cardíaca, la enfermedad cerebrovascular, la diabetes, el cáncer y la enfermedad respiratoria crónica, ocasionan casi dos de cada tres de todas las muertes en el mundo (35 millones de personas) y lo peor aún es que un tercio ocurre en personas jóvenes, de menos de 60 años. O sea, 19 millones de personas en el mundo mueren por enfermedad cardiovascular y diabetes (32% del total); pero lo que es mucho más importante para nosotros, 4 de cada 5 de esas muertes (por lo menos 15 millones) ocurren en países de ingresos bajos y medios entre los que se encuentra el nuestro. Y por si eso fuera poco, en esos países, en personas de igual edad y sexo, las muertes son el doble de las que se producen en los países de ingresos altos. (2)

Si miramos lo que sucede en la Argentina, con aproximadamente 300.000 muertes anuales, 200.000 se atribuyen a ENT.

Paradoja de la prevención

Desde que G. Rose acuñó el término “*paradoja de prevención*” para describir el hecho ineludible de que como los factores biológicos que están asociados con el riesgo vascular no tienen umbrales y se distribuyen en un continuo graduado en todo el rango de valores, la distribución en la población es normal (o con mayor precisión digamos logarítmico-normal); por lo tanto, se reconoce que se debería esperar un número mucho mayor de eventos en aquella mayoría de personas con valores intermedios. Por eso, la estrategia de tratar sólo a los que están en la punta del iceberg -que son las personas de riesgo alto las que tratan los médicos-beneficia a los individuos, pero no puede disminuir la pandemia cardiovascular.

De manera rápida podría decirse que las medidas poblacionales se identifican con el esfuerzo colectivo de cambiar radicalmente el modo de vida y la estrategia individual -dado el riesgo de cada paciente- se relaciona con la utilización de drogas.

Afortunadamente, en los últimos años, las nuevas drogas para tratar esos factores de riesgo se han vuelto efectivas, seguras y además han disminuido mucho su costo al convertirse la mayoría de ellas en drogas genéricas. (3) Esto hace que al comenzar a tratarse a un gran número de personas, en forma *cuasi* poblacional, es posible que la práctica clínica de los próximos años haga borrosa esa línea de distinción tan inteligente y clara que estableció Rose en la década de los ochenta. En la discusión que vamos a comenzar no sólo vamos a argumentar que no hay que desalentarse y cruzarse de brazos por la paradoja de la prevención, sino que es tiempo de que pongamos manos a la obra en estos dos aspectos.

La paradoja contradictoria de los puntajes (scores) de riesgo de enfermedad cardiovascular

Desde que se conoce que ciertas variables se asocian con el desarrollo de enfermedades crónicas, el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en cierto tiempo se puede predecir con antecedentes como la edad, el sexo y la historia familiar de enfermedad cardiovascular y con el conocimiento de algunos factores de modo de vida, como el tabaquismo, el peso corporal, la dieta y la vida sedentaria, y otras variables biológicas fisiológicas.

De esta manera, la reducción absoluta en el riesgo que se produce por cambiar los llamados factores de riesgo será mayor en las personas que tienen riesgo alto, cualquiera que sea su razón (p. ej., mayor edad, presencia de otros factores de riesgo o enfermedad vascular preexistente).

Como la edad por sí sola parece ser el más poderoso elemento predictor de enfermedad coronaria, algunos autores (4) consideran que se debería iniciar tratamiento de prevención primaria cardiovascular en cualquier persona de la población a partir de cierta edad en hombres y mujeres.

El estadístico C y la curva ROC (*receiver operating characteristic*) analizan y cuantifican la seguridad pronóstica de los llamados factores o marcadores de riesgo. De acuerdo con este método, muchos de los modernos biomarcadores mejoran muy poco nuestra habilidad para identificar a las personas en riesgo de enfermedad vascular, con respecto a los puntajes clásicos (Framingham y otros).

Pero los factores de riesgo convencionales que utilizan dichos puntajes, ¿pasarían bien este análisis de potencia pronóstica?

En el Framingham Heart Study, el estadístico C para riesgo debido a la edad y el sexo es de 0,75 y agregando todos los factores convencionales de riesgo que el puntaje utiliza sólo lo eleva a 0,80; la seguridad del pronóstico individual sólo aumenta 1 en 20 pares de individuos utilizados (un aumento del 5%). Cook y colaboradores (5) muestran un análisis similar con las mujeres del estudio Framingham; la edad por sí sola produce un estadístico C de 0,731 y la adición de C-LDL lo incrementa solamente a 0,746. Variables clínicas como la edad, el tabaquismo y la presión sistólica arterial llevan el valor a 0,791, marginalmente diferente que la edad sola pero, lo que es aún peor, el agregado del C-LDL no lo cambia perceptiblemente (C de 0,796).

Pareciera que, aparte del sexo y la edad, los niveles de las variables de riesgo biológicas como la presión arterial y el colesterol afectarían muy poco el poder predictivo; pero a su vez, paradójicamente, conocemos muy bien que la inmensa cantidad de estudios de intervención en ensayos clínicos controlados muestran un beneficio sustancial incontrovertible con la reducción de estas variables. Además, también sabemos por el estudio INTERHEART que nueve factores de riesgo modificables explican el 90% del riesgo atribuible a la población de diferentes países y culturas. (6)

La flecha del tiempo es irreversible; entonces, ¿el riesgo de la edad es inmodificable?

Tratar de comprender más adecuadamente el efecto de la edad sobre el riesgo cardiovascular ayudará a develar esta paradoja.

Es un hecho bien comprobado que probablemente encontremos más lesiones ateroscleróticas con el envejecimiento. En un estudio de 3.000 necropsias en personas de 15 a 34 años, después de los 20 años comenzaba elevarse paulatinamente el área de aterosclerosis evaluada en la arteria coronaria derecha; y en aquellas personas con antecedentes de dos o más factores de riesgo aumentaba el área al doble entre los 25 y los 29 años y al triple entre los 30 y los 34 años que en las que no los tenían.

Ahora bien, ¿cuánto de ese efecto de la edad se debe a un efecto estructural del propio paso del tiempo en los tejidos y por lo tanto es inmodificable y cuánto se debe a la exposición durante 30 a 50 años a los factores de riesgo que causan la enfermedad cardiovascular, como la elevación permanente de los lípidos en sangre o de la presión arterial? (7)

En el estudio AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality Risk), (8) en más de 128.000 personas de más de 40 años seguidas durante una media de 10,3 años, la comparación del riesgo de infarto de miocardio mortal entre aquellos con el decil más alto y el más bajo de la relación apoB/apoA-I (que representa el balance entre la apoB aterogénica y la apoA-I antiaterogénica) sugiere que los factores de riesgo modificables son responsables del 80% de la diferencia en el resultado clínico entre los dos grupos durante los 16 años de seguimiento (Figura 1).

Los autores llegan a esta conclusión porque consideran que la diferencia de riesgo entre el decil más alto y el más bajo estaría vinculada con lo que llaman “exposición” relacionada con el factor de riesgo durante

el transcurso del tiempo, mientras que al decil más bajo lo llaman “desintegración” y estaría relacionado, éste sí, con el efecto estructural del transcurso del tiempo y hasta ahora sería intratable; por definición, la *desintegración* excluiría a los factores de riesgo modificables convencionales.

Este estudio indicaría que el efecto de la edad sobre el riesgo cardiovascular se debe en forma preponderante al resultado de una creciente y prolongada exposición a los factores de riesgo convencionales, los cuales, por supuesto, serían el componente prevenible del riesgo de enfermedad vascular impuesto por el transcurso de los años de vida. Esto debería llevarnos a replantear toda nuestra estrategia de prevención primaria cardiovascular.

La mayoría de los estudios epidemiológicos de cohorte son en poblaciones de edad mediana y siguen a los participantes por un tiempo relativamente corto, no más de 10 años como máximo, y por lo tanto incluyen una pequeña proporción del total de los eventos cardiovasculares que eventualmente aparecerán, con los que después se elaboran los puntajes (*scores*) de riesgo de Framingham u otros.

Por esto, este cálculo tiene una fracción reducida de verdaderos positivos, que aumentarán en el transcurso de la vida, y una proporción alta de falsos negativos, que disminuirán en dicho período. Por lo tanto, los períodos de observación cortos restringen nuestra apreciación de la verdadera importancia de los factores de riesgo modificables que causan la enfermedad cardiovascular.

Debido a que calculamos el riesgo a corto plazo, la década siguiente en la mayoría de los cálculos de riesgo, y porque además fundamentalmente la edad se considera como un factor de riesgo independiente -colocándola como variable en la ecuación de regresión logística, por un fenómeno de colinealidad atenúa marcadamente el valor predictivo de las variables biológicas como la presión arterial y el colesterol-, la mayoría de las guías desalientan el tratamiento con drogas hasta que con el aumento de la edad los eventos clínicos se vuelven comunes. Todos reconocemos que evitar este retraso en la intervención médica puede reducir los efectos colaterales y el costo de las drogas.

Sin embargo, debido a este mecanismo, pacientes relativamente jóvenes con alteraciones metabólicas significativas tienen riesgos vasculares bajos con los puntajes convencionales -que no deberían utilizarse en ellos-, y frecuentemente los médicos tienen la desagradable experiencia, ya sea propia, referida por otros médicos o de discusión en ateneos, de que los eventos vasculares y aun la muerte cardiovascular pueden ocurrir en etapas tempranas de vida y aunque son más raros y su frecuencia es poco importante, la pérdida para la familia y la sociedad por estos eventos y muertes precoces es incalculable.

Ahora podemos entender por qué en el estudio INTERHEART nueve factores de riesgo modificables explican el 90% del riesgo atribuible a la población de diferentes países y culturas; se debe a que como es un

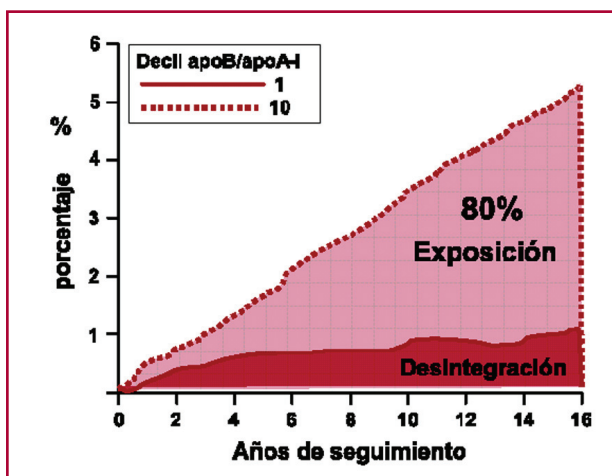


Fig. 1. Estudio AMORIS. Comparación del riesgo de IAM mortal entre las personas con el decil más alto y el más bajo de la relación apoB/apoA-I.

estudio caso-control, el grupo control se eligió con similar (*matching*) sexo y edad y por lo tanto la edad no disminuyó el riesgo que se atribuyó a los factores modificables.

Esto se puede graficar diciendo que un hombre de 40 años con un colesterol total límite de 200 a 239 mg/dl tiene un riesgo de enfermedad coronaria de sólo el 5% en los próximos 10 años, pero que ese riesgo se elevará al 43% cuando llegue a los 80 años de vida. Y aun un colesterol total anormal de 240 mg/dl en un hombre de 40 años sólo significa un riesgo del 12% a los 10 años, pero se eleva hasta el 57% en 40 años. (9)

Llegamos entonces a la pregunta: ¿la edad es un factor de riesgo modificable? Si la edad es tan importante como muestran los análisis convencionales de predicción y sus efectos no son modificables, como sentencia el saber popular, el potencial para la prevención y la promoción de la salud cardiovascular estaría limitado. Pero, por lo que estuvimos tratando de demostrar, esta conclusión afortunadamente no es la correcta. La edad puede ser desconstruida en un efecto estructural de desintegración -poco importante- relacionado con el paso del tiempo que nos afecta a todos, *versus* un efecto de exposición a factores causales modificables -muy importante- relacionado también con el paso del tiempo, que a algunos nos afecta más que a otros.

Ahora vamos a considerar si este primer acto de la enfermedad vascular en la edad joven o mediana de la vida, cuyos actores principales se llaman dislipoproteinemia, hipertensión arterial y tabaquismo, se puede evaluar.

Predicción del riesgo cardiovascular a lo largo de la vida

En los participantes del estudio prospectivo de la cohorte de Framingham que estaban libres de enfermedad cardiovascular a la edad de 50 años (seguidos durante 111.777 personas-años), el riesgo de que apareciera en el transcurso de toda su vida (hasta los 95 años) era del 51,7% (IC 95% 49,3% a 54,2%) en los hombres y del 39,2% (IC 95% 37,0% a 41,4%) en las mujeres, con una mediana de supervivencia de 30 y 36 años, respectivamente. (10)

Además de reconocer la importancia de la carga de enfermedad vascular, lo que es aún mucho más importante es que a esa edad con niveles más adversos de los factores de riesgo, la probabilidad de enfermedad

cardiovascular durante la vida aumentaba y la mediana de supervivencia disminuía. En comparación con los participantes con dos factores de riesgo, aquellos con niveles óptimos (Tabla 1) tenían riesgos sustancialmente menores, alrededor de 10 veces menos durante su vida (5,2% vs. 68,9% en hombres y 8,2% vs. 50,2% en mujeres) y una mediana de supervivencia notoriamente más larga (> 39 vs. 28 años en hombres y > 39 vs. 31 años en mujeres); los hombres sobrevivían 11 años más y las mujeres 8 años más.

Por lo tanto, no podríamos confiar únicamente en la estimación del riesgo absoluto a corto plazo, diez años como indican los puntajes de las guías, ya que puede resultar problemático para expectativas de vida mayores.

Como estamos viendo, cualquier factor de riesgo puede producir un daño acumulativo y un riesgo alto si se deja sin corregir por muchos años.

La evaluación del riesgo a largo plazo es de particular relevancia en las personas más jóvenes, en las que si ponemos nuestra atención únicamente en el riesgo a corto plazo desalentaríamos la iniciación y la adherencia a modificaciones en el modo de vida y aun al tratamiento, y no sería así si adoptamos la visión más amplia de conocer cuál es su riesgo durante el transcurso de su vida, que se agregaría a la información de riesgo en el corto plazo recomendado por las guías.

Veamos cómo funciona en la práctica clínica si nos enfrentamos con un hombre de 50 años que no fuma, no es diabético, se le registra una presión sistólica de 160 mm Hg y trae un análisis de colesterol total de 250 mg/dl y un C-HDL de 60 mg/dl; utilizando el calculador de riesgo *online* del ATP III, (11) el riesgo que se estima es bajo, del 7% de enfermedad coronaria a los 10 años. Sin embargo, si consideramos el riesgo de enfermedad cardiovascular durante su vida, el riesgo se acerca al 70% y tiene más de 11 años de vida menos que un hombre de la misma edad con factores de riesgo óptimos (Tabla 1).

Si en su lugar fuera una mujer de 50 años con idénticos factores de riesgo, tendría un riesgo estimado a los 10 años muy bajo, de sólo el 2%, comparado con un riesgo de enfermedad cardiovascular en el transcurso de su vida del 50% y una supervivencia 8 años más corta que una mujer de la misma edad con factores de riesgo óptimos (Tabla 2).

Tabla 1. Factores de riesgo y distribución en la población a los 50 años

	Colesterol total (mg/dl)	Presión arterial (mm Hg)	Fumador	Diabetes	Población (%)
Todos FR óptimos	< 180	< 120/< 80	No	No	4
≥ 1 FR no óptimo	180-199	120-139/80-89	No	No	12
1 FR elevado	200-239	140-159/90-99	No	No	24
1 FR mayor (*)	≥ 240	≥ 160/≥ 100	Sí	Sí	41
≥ 2 FR mayores (*)					19

(*) Si es fumador o tiene diabetes, se considera factor de riesgo mayor.

Estratos de riesgo(*)	Hombres			Mujeres		
	Riesgo de enfermedad cardiovascular		Mediana sobrevida	Riesgo de enfermedad cardiovascular		Mediana sobrevida
	a 75 años	a 95 años		a 75 años	a 95 años	
Todos FR óptimos	5,2	5,2	> 39	8,2	8,2	> 39
≥ 1 FR no óptimo	17,6	36,4	36	6,9	26,9	39
1 FR elevado	26,0	45,5	35	14,6	39,1	39
1 FR mayor	37,6	54,4	30	18,0	38,8	35
≥ 2 FR mayores	53,2	68,9	28	37,7	50,2	31

(*) Los niveles de factores de riesgo definidos como en la Tabla 1.

Tabla. 2. Estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo y mediana de sobrevida

El hallazgo más destacable de este análisis es la enorme diferencia en el riesgo durante la vida y en la expectativa de vida entre las personas con niveles de factores de riesgo óptimo y aquellas con al menos dos factores de riesgo mayores (menos del 50% de riesgo absoluto y más de 11 años de expectativa de vida) (véase Tabla 2).

La pregunta que sigue es obvia; los pacientes que pueden llegar a vivir 11 años o aún más llegarán a esa edad con invalidez y menor calidad de vida, o sea, ¿tendrán más años pero también serán menos autosuficientes?

La realidad, sin embargo, no es ésta. Un trabajo reciente (12) nos muestra que los individuos con un perfil favorable de los factores de riesgo en la edad mediana tienen mejor calidad de vida relacionada con la salud después de 26 años de seguimiento en comparación con aquellos que tenían factores de riesgo intermedios o mayores. Por ejemplo, tanto los hombres como las mujeres con factores de riesgo bajos en la edad mediana se percibían a sí mismos, luego de 26 años, con una salud excelente o muy buena en más del doble de aquellos que tenían tres factores de riesgo. Además, también tenían el doble de posibilidad de caminar sin limitaciones, sensación de energía, funcionamiento social y salud mental. Estos hallazgos enfatizan que la prevención primaria temprana de los factores de riesgo cardiovascular mayores es una estrategia clave, no sólo para atenuar la epidemia de enfermedades vasculares y prolongar la vida, sino también para mejorar la calidad de vida con mejor estado de salud en la edad avanzada.

Esta nueva información nos sugiere que en las personas en la edad mediana que se presentan con uno o más factores de riesgo intermedio o mayores, o puntaje alto de riesgo cardiovascular a lo largo de su vida -aunque presentaran puntaje de riesgo bajo en el puntaje convencional de Framingham u otros-, debería considerarse y ofrecerles la modificación agresiva del modo de vida y de los factores de riesgo, debido a la alta probabilidad de enfermedad cardiovascular durante su vida, con especial consideración en los diabéticos que tienen el riesgo más alto y la expectativa de vida más corta, como también a los fumadores.

Inequidad y la enorme sobrecarga de enfermedades no transmisibles

La Comisión de los Determinantes Sociales de la Salud (OMS) declara que: "... los determinantes estructurales y las condiciones de la vida cotidiana constituyen los determinantes sociales de la salud y causan mucho de la inequidad de salud entre y dentro de los países...

"La sociedad ha mirado tradicionalmente al sector salud para que se ocupe de sus preocupaciones acerca de la salud y la enfermedad. Ciertamente, la mala distribución de la atención de la salud -p. ej., no brindar atención a los que más la necesitan- es uno de los determinantes sociales de la salud. Pero mucho de la carga alta de enfermedad que lleva a una aterrante pérdida prematura de vida surgen debido a las condiciones inmediatas y estructurales en las cuales la gente nace, crece, vive, trabaja y envejece." (13)

"Una persona que ha nacido y vive en Japón o Suecia puede esperar vivir más de 80 años; en Brasil, 72 años; la India, 63 años; y en varios países africanos, menos de 50 años. Dentro de los países, las diferencias en las oportunidades de vida son también grandes." (13)

Está ya bien demostrado que las causas que subyacen en la producción de las "enfermedades no transmisibles" son los *modos de vida de las poblaciones* (definido como la categoría sociológica que refleja sistemáticamente las condiciones económicas, sociopolíticas y culturales que son las formas características, estables y repetidas de la vida cotidiana de las personas y las colectividades), que acrecientan los factores de riesgo compartidos -que son modificables, ya que como aparecieron en las dos últimas centurias también pueden llegar a desaparecer-, y que son también las causas mayores de las desigualdades de la salud entre las personas y los grupos sociales.

Los principales factores de riesgo son bien conocidos, similares y compartidos en todos los países, como bien lo demostró el estudio caso-control INTERHEART en 52 países. (6)

El hábito actual del cigarrillo (tabaco), la dieta con alimentos altos en grasas saturadas y grasas *trans*, bajo en grasas poliinsaturadas y omega-3, frutas y verduras, alta en azúcares (especialmente bebidas azucaradas) y en sal, (14) la inactividad física y la utilización dañina

de alcohol causan más de los dos tercios de todos los nuevos casos de ENT y además aumentan el riesgo de nuevos eventos y complicaciones en personas que ya tiene alguna ENT. (15)

¿Existe evidencia de una caída rápida de la mortalidad cardiovascular después de cambios bruscos en el modo de vida de las poblaciones?

Muchos investigadores piensan que los cambios beneficiosos en las poblaciones con reducción de la mortalidad, si tiene algún efecto, llevarán varias décadas en producirse. Lo asemejan al tiempo necesario para la formación de ateromas. Ya en niños obesos se detectan estrías grasas vasculares visibles en la adolescencia y tardan décadas en progresar al atero- ma que alrededor de los 60 años se va a manifestar clínicamente como un accidente agudo coronario, cerebral o vascular periférico.

Sin embargo, esta percepción es errónea. Hay una extensa experiencia empírica que muestra que una reducción sustancial de la mortalidad puede ocurrir a los 6 meses al año de dejar de fumar y dentro de 1 a 3 años de un cambio en la dieta, tanto en individuos como en poblaciones.

Con la legislación libre de humo hay ejemplos tanto locales como nacionales. En una comunidad aislada de Montana (Estados Unidos), llamada Helena, con un único hospital, cuando en 2002 se introdujo una legislación local libre de humo, la internación por síndrome coronario agudo disminuyó el 40% en 6 meses. A su vez, cuando se derogó la ley a los 6 meses los SCA retornaron al nivel anterior. (16)

En Escocia, en 2006, una legislación similar de espacios públicos libre de humo fue seguida aún más rápidamente por un descenso del 17% de las internaciones y, lo que es más auspicioso, un 6% de disminución de las muertes extrahospitalarias.

Es conocido que durante el siglo xx las enfermedades vasculares crecieron sostenidamente en las sociedades occidentales industrializadas hasta llegar al máximo durante la década de los setenta, pero es menos conocido que a comienzos de los cuarenta esa curva muestra una muesca descendente, que se atribuyó al descenso brusco de calorías, grasas y carne por racionamiento en países como el Reino Unido y por hambrunas en países como Holanda y Noruega. (16)

Luego del desmoronamiento del sistema soviético en el Este europeo, en Polonia en 1989, la mortalidad coronaria del pico mayor de 1991 cayó en 4 años un 25% en hombres y mujeres de mediana edad (45 a 64 años). Esta reducción se atribuyó a la pérdida de los subsidios comunistas para la carne y la grasa animal (cayó un 23%) y el ingreso de aceites vegetales poliinsaturados y frutas baratos (subió hasta el 48%). (17)

El experimento social más importante de la actual generación ocurrió con la severa crisis económica en Cuba, que comenzó luego de la caída de la Unión Soviética en 1989, cuando estando sometida al embargo de los Estados Unidos desde 1960 se le agregó la pérdida

del intercambio comercial (cayó un 80%) a bajo precio de su aliado soviético; se le llamó "Período Especial" a esta prolongada crisis que alcanzó su nadir en 1995, con una caída del 50% respecto del año 1990.

El consumo de energía *per cápita* diario cayó de 2.899 calorías a 1.863 calorías y además aumentó la actividad física de los adultos del 30% al 67% debido a la disminución del transporte automotor por la escasez de nafta. Esto llevó a un corrimiento en menos de 1,5 U de la distribución del índice de masa corporal, con la consiguiente disminución a la mitad de la obesidad (14% a 7%). Si bien la prevalencia de fumadores se mantuvo en alrededor del 34%, la reducción de cigarrillos fumados disminuyó a la mitad. (18)

En asociación con estos cambios se observó una reducción sostenida en la mortalidad que en 2002 declinó un 50% en las muertes atribuidas a diabetes, un 35% de muertes por enfermedad coronaria, un 20% de reducción por ACV y también la mortalidad total se redujo un 18% (Figura 2).

Debido a esta brusca disminución de ingesta calórica no selectiva se observó una epidemia de neuropatía y un incremento modesto de la mortalidad en los ancianos.

¿En cuánto reduciría la mortalidad por enfermedades no transmisibles una política activa del Estado para cambiar el riesgo de la población?

El tabaco por sí solo es responsable de 1 de cada 6 de todas las muertes por ENT; por lo tanto, se estiman 5,8 millones de muertes anuales en el mundo y podemos estimar 33.300 por año en la Argentina.

Pensemos que debido a la adicción a la nicotina más de 1.000 millones de personas fuman cada día y cerca de 15.000 mueren por día debido a causas relacionadas con el tabaco. En la Argentina, aproximadamente unos 10 millones fuman y habría casi 100 muertes por día.

Si bien los países de ingresos altos pueden demostrar que el consumo de tabaco ha caído, por lo menos en los hombres, están trasladando esta conducta riesgosa a los países de ingresos medios y bajos, donde ahora está creciendo rápidamente con una prevalencia mayor del 25% en los jóvenes y del 60% en los hombres de Rusia, Indonesia y China, que juntos representan 1 de cada 2 fumadores del mundo. Esto se debe a que las actividades y esfuerzos sostenidos que realiza la industria del tabaco, donde encuentra controles nacionales débiles, habitualmente son coronados por el éxito, y debilitan aún más los pocos controles estatales que existían. En la Argentina, recién en junio de 2011 se aprobó una ley que nos convierte en un país "libre de humo", luego de un arduo camino contra los *lobbies*, aunque todavía el Congreso no aceptó el Convenio Marco de Control del Tabaco de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La dieta que los grandes monopolios internacionales de la industria de alimentos procesados, que

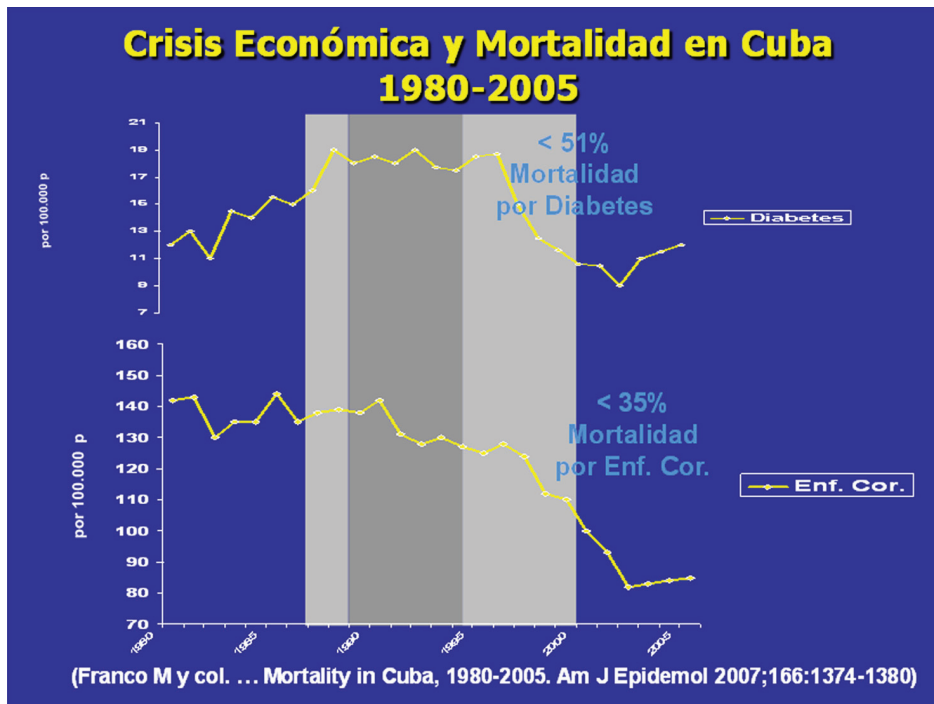


Fig. 2. Mortalidad en Cuba entre 1980 y 2005.

ha logrado imponerse globalmente en los últimos 30 a 40 años, contribuyó a que el consumo de alimentos sea muy alto en grasas saturadas, aportando además alrededor del 80% de toda la sal que se consume y casi toda la grasa *trans*, además de la alta proporción de azúcares en las bebidas gaseosas. Esta dieta no saludable es la causa de por lo menos el 40% de todas las muertes de ENT cada año, o sea, unos 14 millones de muertes mundiales y 80.000 muertes en la Argentina.

Un buen botón de muestra es la estimación de que hasta el 30% de los casos actuales de hipertensión se pueden atribuir al consumo actual de sal. (16)

El 8% de las muertes por ENT son atribuidas a la inactividad física actual de las poblaciones, alrededor de 3,0 millones de muertes, de las cuales 18.000 corresponden a argentinos.

Se considera que la ingesta no controlada de alcohol lleva a 2,3 millones de muertes cada año, de las cuales el 60% se deben a ENT, o sea, 1,4 millones; en la Argentina podrían estimarse en 8.000 las muertes anuales por ENT atribuibles al alcohol (Tabla 3).

Implementar medidas, que en última instancia son políticas, para disminuir a < 5% de la población el hábito del tabaco, disminuir la ingesta de sal a < 5 g (< 2 g de sodio), (19) legislar y poner impuestos a la comida "basura" y subsidiar frutas y verduras, y crear la infraestructura necesaria para incentivar la actividad física, lograría disminuir las muertes mundiales anuales por ENT un 70% de 35 a 11 millones, salvando a 24 millones de personas por año; en la Argentina de 200.000 muertes anuales se bajaría a 63.000, salvando de la muerte a 137.000 personas por año (Tabla 3).

Combinación de drogas en la prevención primaria cardiovascular

A esta política sanitaria de la comunidad se podría agregar la reducción de la mortalidad por la prevención con drogas en pacientes de riesgo alto, que son con los que nos enfrentamos todos los días los médicos.

Con la enorme evidencia experimental acumulada en los últimos años podríamos estimar que la reducción de los eventos vasculares de una combinación efectiva y segura de tres drogas para reducir la presión arterial y una estatina es del 65% para eventos coronarios y del 70% para accidentes cerebrovasculares (Tabla 4). (20)

Según la OMS, la proporción de pacientes con un riesgo de enfermedad cardiovascular > 20% a los 10 años en la región B de las Américas, en la que se encuentra la Argentina, es tan baja como del 1% en menores de 50 años de ambos sexos, pero implica una población de hombres de 60-69 años del 30% y de > 70 años del 45% y en mujeres, respectivamente, del 20% y del 47%. O sea, una parte importante de nuestra población > 55 años tiene un riesgo alto de enfermedad vascular.

Se calcula que el costo de este tratamiento con drogas genéricas sería de aproximadamente US\$ 30 por año, pero como se estima que de toda la población del país sólo el 2% sería elegible para prevención secundaria y el 6% para prevención primaria, el costo por persona por año sería de US\$ 0,47 y US\$ 1,41, respectivamente. O sea, menos de 2 dólares por persona/año; para la Argentina, solamente 80 millones de dólares.

Tabla 3. Muertes anuales por ENT y estimación con disminución óptima de los factores de riesgo

Enfermedades no transmisibles (ENT)	Muertes en el mundo		Muertes en la Argentina	
	%	Muertes/año	%	Muertes/año
Con FR actuales	100%	35.000.000	100%	200.000
Con FR óptimos	31,2%	10.800.000	31,2%	63.000
Disminución muertes por ENT				
Hábito de fumar	16,8%	5.800.000	16,8%	33.000
Dieta (grasas, sal, azúcar)	40%	14.000.000	40%	80.000
Inactividad física	8%	3.000.000	8%	16.000
Consumo de alcohol	4%	1.400.000	4%	8.000
Total	68,8%	24.200.000	68,8%	137.000

Tabla 4. Reducción de eventos vasculares en prevención primaria con combinación de drogas. Estimación de la reducción de eventos vasculares utilizando en forma combinada cuatro drogas, tres que reducen la presión arterial con la mitad de la dosis estándar y una estatina

	Enfermedad cardíaca isquémica		ACV	
	RRR	(IC 95%)	RRR	(IC 95%)
Drogas presoras	46%	(36%-55%)	67%	(58%-75%)
Estatinas	35%	(26%-45%)	10%	(5%-15%)
Drogas combinadas	65%	(53%-76%)	70%	(60%-79%)

Conclusiones

Podemos concluir entonces que si los Estados Miembros de la OMS asumen y lideran en serio y con responsabilidad la lucha de la comunidad contra la pandemia actual de las enfermedades no transmisibles crónicas, más allá incluso de la decepcionante reunión plenaria sobre ENT en septiembre de 2011, el mundo global y nuestra Argentina tienen una esperanza plausible de revertirla en una generación.

Bibliografía

1. Beaglehole R, Bonita R, Horton R, Adams C, Alleyne G, Asaria P, et al. Priority actions for the non-communicable disease crisis. *Lancet* 2011;377:1438-47.
2. Geneau R, Stueler D, Stachenko S, McKee M, Ebrahim S, Basu S, et al. Raising the priority of preventing chronic diseases: a political process. *Lancet* 2010;376:1689-98.
3. Hingorani AD, Psaty BM. Primary prevention of cardiovascular disease. Time to get more or less personal? *JAMA* 2009;302:2144-5.
4. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
5. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-9.
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effects of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study); case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
7. Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet* 2008;371:1547-9.
8. Sniderman AD, Holme I, Aastveit A, Furberg C, Walldius G, Jungner I. Relation of age, the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio, and the risk of fatal myocardial infarction and implications for the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007;100:217-21.

9. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Leip E, Beiser AD, Agostino RB, et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med* 2003;163:1966-72.
10. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
11. <http://hin.nhlbi.nih.gov/atp/iii/riskcalc.htm>.
12. Daviglius ML, Liu K, Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Feinglass J, et al. Favorable cardiovascular risk profile in middle age and health-related quality of life in older age. *Arch Intern Med* 2003;163:2460-8.
13. Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. *Lancet* 2008;372:1661-9.
14. Lock C, Smith RD, Dangour AD, Keogh-Brown M, Pigatto G, Hawkes C, et al. Health, agricultural, and economics effects of adoption of healthy diet recommendations. *Lancet* 2010;366:1699-709.
15. Cecchini M, Sassi F, Lauer JA, Lee YY, Guajardo-Barron V, Chisholm D. Tackling of unhealthy diets, physical inactivity, and obesity: health effects and cost-effectiveness. *Lancet* 2010;1775-84.
16. Capewell S, O'Flaherty M. Rapid mortality falls after risk-factor changes in populations. *Lancet* 2011;378:752-3.
17. Zatonski WA, McMichael AJ, Powle JW. Ecological study of reasons for sharp decline in mortality from ischaemic heart disease in Poland since 1991. *BMJ* 1998;316:1047-51.
18. Franco M, Orduñez P, Caballero B, Tapia Granados JA, Lazo M, Bernal JL, et al. Impact of energy intake, physical activity, and population-wide weight loss on cardiovascular disease and diabetes mortality in Cuba, 1980-2005. *Am J Epidemiol* 2007;166:1374-80.
19. Joffres M, Campbell NRC, Manns B, Tu K. Estimate of the benefits of a population-based reduction in dietary sodium additives on hypertension and its related health care costs in Canada. *Can J Cardiol* 2007;23:437-43.
20. Doval HC. Promoción de la salud para la prevención primaria cardiovascular; pero mientras tanto... ¿prevención con combinaciones de drogas? *Rev Argent Cardiol* 2010;78:193-200.
21. Doval HC. Más allá de la prevención cardiovascular. En el camino hacia la prevención de la salud. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:335-41.

Declaración de conflictos de interés

Declaración de conflicto de intereses	Integrantes	Posee acciones de las siguientes empresas	Tiene relación laboral con las siguientes empresas	Ha recibido subsidios de las siguientes empresas	Ha recibido de honorarios las siguientes empresas	Ha recibido apoyo educativo de las siguientes empresas	
1. Introducción	Lerman Jorge	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Astra Zeneca	Astra Zeneca, Bayer	
2. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en la Argentina: Encuesta Nacional de Factores de Riesgo	Ferrante Daniel C.	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	King Ana	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Konfino Jonatan	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Laspiur Sebastián N.	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Linetzky Bruno E.	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Virgolini Mario O.	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
3. Evaluación global de los factores de riesgo cardiovascular. Cálculo del riesgo	Zylbersztejn Horacio Mario	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	IVAX	
	Giorgi Mariano	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
4. Hipertensión arterial	Sánchez Ramiro	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Rodríguez Pablo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Novartis, Bago, Servier, Bayer, Elea	Bago, Novartis	
	Villamil Alberto	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Kotliar Virginia Carol	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Servier, Astra Zeneca, Novartis, Raffo	Servier, Astra Zéneca, Novartis, Raffo, Boheringer Ingelheim, Roemmers	
5. Dislipidemias	Rey Ricardo Horacio	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Astra Zeneca, MSD, Bayer	Astra Zeneca, MSD, Bayer	Astra Zeneca, MSD, Bayer	
	Giunta Gustavo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Lorenzatti Alberto	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Astra Zeneca, Pfizer, MSD, Takeda, Novartis	Astra Zeneca, Pfizer, MSD, Takeda, Novartis	Astra Zeneca, Pfizer, MSD, Takeda, Novartis	
	Manente Diego	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Masson Juárez Walter Alberto	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Schreier Laura	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Zeballos Cecilia	Sin conflictos de interés	Astra Zeneca Argentina	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
6. Tabaquismo	Juan Krauss	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Pfizer	Sin conflictos de interés	
	Casas Marcelo	Sin conflictos de interés	Pfizer Argentina	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Millan Diana	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Angueira Marta	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Pfizer	Sin conflictos de interés	
	Cortese Silvia	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Zabert Gustavo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Pfizer, Astra Zeneca	
7. Diabetes	Mele Eduardo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Litwak León	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Roche, Sanofi-Aventis, Glaxo, Novo Nordik, Eli Lilly, Boheringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novartis, Bristol Myers	Roche, Sanofi-Aventis, Glaxo, Novo Nordik, Eli Lilly, Boheringer Ingelheim, Astra Zeneca, Novartis, Bristol Myers	
	Charask Adrián Alberto	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Kazelian Lucía	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	
	Esteban Eduardo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	MSD, Novartis, Astra, Raffo	
		Puchulu Félix	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Bristol Myers, Squibb-Astra Zeneca, Craveri y Novartis	Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Bristol Myers, Squibb-Astra Zeneca, Craveri
		Stutzbach Pablo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés

Declaración de conflicto de intereses	Integrantes	Posee acciones de las siguientes empresas	Tiene relación laboral con las siguientes empresas	Ha recibido subsidios de las siguientes empresas	Ha recibido de honorarios las siguientes empresas	Ha recibido apoyo educativo de las siguientes empresas
8. Sedentarismo	Peidro Roberto M.	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Castiello Gustavo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Brión Graciela	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Franchella Jorge	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Mendoza Oscar	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Mauro Sergio	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
9. Obesidad	Tartaglione Jorge	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Harviz Paola	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Díaz Mónica	Sin conflictos de interés	Astra Zeneca Argentina	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Huerin Melina	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Gorodner Verónica	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Brascesco Oscar	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
Montero Julio	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
10. Aspectos psicosociales	Sztejman Carlos	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Waldman Silvina	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Costa de Robert Sara	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Utne Alix	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
11. Biomarcadores, imágenes y otros factores en el riesgo cardiovascular	Vilariño Jorge Omar	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Gurfinkel Enrique	No disponibles	No disponibles	No disponibles	No disponibles	No disponibles
	Ingino Carlos	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Berensztein Sara	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Bluro Ignacio	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Embon Mario	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
12. Agentes farmacológicos para prevención cardiovascular	Cafferata Alberto	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Bayer, Astra Zeneca, Novartis	Astra Zeneca, novartis
	Domínguez Claudio	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Elikir Gerardo	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Abbott, Astra Zeneca, Bago, IVAX	Abbott, Astra Zeneca, Gador
	Lacowsky Alejandro	Sin conflictos de interés	Astra Zeneca Argentina	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
	Blanco Vázquez Manuel	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés
13. Artículo de opinión	Doval Hernán C.	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés	Sin conflictos de interés