

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie **Cardiología**

es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Volumen 1, Número 2, febrero 2011

Dirección, Comité de Expertos, Fuentes Científicas.....1

Artículos distinguidos

A - Riesgo Cardiometaabólico y Obesidad
Eduardo Valdes Quintana, SIIC..... 2

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Tendencias desde 1995 hasta 2006 en la Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular Referidos por el Enfermo entre los Sujetos de Edad Avanzada Diabéticos de España
Jiménez Trujillo I, Jiménez García R, Gil de Miguel A y colaboradores
Diabetes & Metabolism 36(1):29-35, Feb 2010..... 6

2 - La Inflamación Vascular en la Obesidad y la Apnea Obstructiva del Sueño
Jelic S, Lederer D, Le Jemtel T y col.
Circulation 121(8):1014-1021, Mar 2010..... 7

3 - Las Variaciones en la Enfermedad Cardiovascular Actual y el Riesgo Futuro de acuerdo con la Clasificación del Síndrome Metabólico en el Estudio REGARDS (Reason for Geographic And Racial Differences in Stroke)
Brown T, Voeks J, Bittner V, Safford M
American Heart Journal 159(3):385-391, Mar 2010..... 9

4 - Presión Sanguínea y Calcificación Vascular
Jensky N, Criqui M, Allison M y col.
Hypertension 55(4):990-997, Abr 2010..... 11

5 - Medición de la Presión Arterial en el Consultorio: Reconocimiento del Problema y Propuesta de Soluciones
Myers M, Godwin M, Kaczorowski J y col.
Hypertension 55(2):195-200, Feb 2010..... 12

6 - Aumento de los Niveles de la 25-Hidroxivitamina D y de la 1,25-Dihidroxivitamina D después del Tratamiento con Rosuvastatina: ¿Un Nuevo Efecto Pleiotrópico de las Estatinas?
Yavuz B, Ertugrul D, Tatal E y col.
Cardiovascular Drugs and Therapy 23(4):295-299, Ago 2009..... 14

7 - Las Proyecciones a Futuro del Efecto de la Reducción de la Ingesta de Sal en la Enfermedad Cardiovascular
Bibbins-Domingo K, Chertow G, Goldman L
New England Journal of Medicine 362(7):590-599, Feb 2010..... 15

8 - Bebidas Azucaradas, Obesidad, Diabetes Mellitus Tipo 2 y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular
Malik V, Popkin B, Hu F y colaboradores
Circulation 121(11):1356-1364, Mar 2010..... 17

Novidades seleccionadas

9 - La Concentración de Hemoglobina Glucosilada Total Predice la Mortalidad Cardiovascular
Cohen B, Barrett-Connor E, Wassel C, Kanaya A
Diabetes Research and Clinical Practice 86(1):67-73, Oct 2009.....19

10 - Analizan el Efecto de la Rosuvastatina sobre las Subfracciones de las Lipoproteínas de Alta Densidad
Kostapanos M, Milionis H, Elisaf M y col.
Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 14(1):5-13, Mar 2009.....20

11 - La Calcificación de las Coronarias Parece Independiente de la Función Endotelial
Han S, Gerber T, Lerman A y col.
Atherosclerosis 209(1):197-200, Mar 2010..... 22

12 - Ciertos Biomarcadores Inflamatorios se Vinculan con las Calcificaciones Coronarias
Jenny N, Brown E, Jacobs Jr D y col.
Atherosclerosis 209(1):226-229, Mar 2010..... 23

13 - La Obesidad Facilita la Aparición de los Efectos Adversos Metabólicos de las Drogas Antihipertensivas
Cooper-DeHoff R, Wen S, Johnson J y col.
Hypertension 55(1):61-68, Ene 2010..... 24

Más Novidades Seleccionadas..... 25
Contacto Directo..... 27
Autoevaluaciones de Lectura, Respuestas Correctas..... 28

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Gastroenterología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	1
Atención Primaria.....	1, 3-8, 11-15
Bioquímica.....	8-10, 12, 14
Cuidados Intensivos.....	9
Diabetología.....	A, 1, 3
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 7-9, 10, 12
Diagnóstico por Imágenes.....	4, 12
Educación Médica.....	3, 5
Endocrinología y Metabolismo.....	1, 2, 3, 8
Epidemiología.....	1, 3, 6, 7, 12
Farmacología.....	A, 8, 10, 14
Geriatría.....	1, 8
Medicina Familiar.....	3, 5, 9, 15
Medicina Interna.....	1-5, 7, 8, 11-15
Neumonología.....	2
Nutrición.....	1-3, 7, 8, 13
Salud Pública.....	1, 3, 6, 8



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Columnistas Expertos, México

José Roberto Ahued Ahued, Antonio Alfeirán Ruiz, Cleto Alvarez Aguilar, Rafael Alvarez Cordero, Guadalupe del Carmen Alvarez Gordillo, Blanca Margarita Bazán-Perkins, Carlos Belmonte Montes, David Bialostozky, Thelma E. Canto de Cetina, Luis Eduardo Cárdenas Lailson, Ruth de Celis Carrillo, José Manuel Correa Rovelo, Fernando De Medina Morales, Jorge Escobedo de la Peña, Nilda Gladys Espinola Zavaleta, Raquel Gerson, María del Refugio González Losa, José Carlos Jaime-Pérez, Jorge Jaspersen-Gastélum, Arturo Jiménez-Cruz, Marcela Lizano Soberón, Gilberto Lozano Dubernard, Rebeca Manning-Cela, Carlos Mario López-Graniell, Juan Manuel Mejía-Aranguré, Nahum Méndez Sánchez, Joel Monárrez Espino, Ricardo Mondragón-Sánchez, Mariano Noriega Elio, David Olvera Pérez, Blanca Estela Pelcastre Villafuerte, José Pérez Neria, Oscar C. Ramírez, Héctor Rangel Villalobos, Pedro A. Reyes López, Guillermo A. Rojas Reyna, Julio César Salas-Alanís, Héctor Javier Sánchez Pérez, Jesús Tapia Jurado, Vítelio Velasco Murillo, Héctor J. Villarreal Velarde

SIIC, Consejo Superior

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901, admiedit@siicssalud.com www.siic.info

Oficinas Científicas

México D.F., Director: Rafael Alvarez Cordero Hospital Ángeles del Pedregal, Torre Ángeles, Consultorio 630, Camino a Santa Teresa No. 1055, Col. Héroes de Padierna (10700), Del. Magdalena Contreras, raalvare@infosel.net.mx

Chihuahua, Director: Joel Monárrez Espino Calle Parque Villahermosa Norte 503, Colonia San Felipe (31240), joel.monarrez@kbb.uu.se

Jalisco, Director: Héctor Rangel Villalobos Laboratorio de Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega (CUCI-UdeG), Carretera Ocotlán-Tototlán km 3.3, Ocotlán, (47829).

Trabajos Distinguidos, Serie Cardiología es una publicación trimestral. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. **Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros** son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicssalud.com; otros autores,
conflictos de interés, etc.



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Trabajos Distinguidos

Serie

Cardiología

Comité de Expertos

(en actualización)

Harry Acquatella, Carlos Akel Jorge Albertal, Ricardo Ananía, Moisés Aptekar, Juan Aranda Ramón Arcas Meca, Rafael Arcos, Siguemituzo Arie, Enrique Asín Cardiel, Fause Attie, José Azpitarte Almagro, Héctor Balbarrey, Aristóbulo Balestrini, Michel Batlouni, Antonio Bayés de Luna, Oscar Bazzini, Gustavo Berri, Alberto Binia, Bernardo Boskis, Adolfo Cabadés O'Callaghan, Christian Cabrol, M. F. de Camargo, Maranhao Alain Carpentier, María Castillo Staab, Rodolfo Castro, Mario Cerqueira Gomes, Juan Carlos Chachques, Ignacio Chávez Rivera, Manuel Concha Ruiz, Ramón Corbalán, Arturo Cortina Llosa, Juan Cosín Aguilar, Philippe Coumel, Julio d'Oliveira, Alberto Demartini, Horacio Di Nunzio, Saúl Drajer, Marcelo Elizari, Edgardo Escobar, Ricardo Esper, Roberto Estévez, Gilberto Estrada Espinosa, Marcos Fabio Lion, Jerónimo Farre, Luis Foll, Luis de la Fuente, Juan Gagliardi, Enrique Garcilazo, Modesto García Moll, Mario García Palmieri, Florencio Garófalo, Luis Girotti, Carlos Gómez Duran Lafleur, Liliana Grinfeld, Jean-Lion Guernonprez, Armenio Guimaraes, Otto Hernández Pieretti, Alfredo Hirschon Prado, Mariano Ithuralde, Emilio Kabela González, Eduardo Kreutzer, Guillermo Kreutzer, Emilio Kuschnir, Alexis Lama Toro, Julio Lazzari, Eduardo Lecannelier, Franzoy Rafael Leite Luna, Vicente López Meriño, José Luis López Sendón, Rubens Maciel Radi Macruz, Félix Malpartida Torres, Luis Martín Jadraque, Fanny Mindlin, Marcelo Moreano Dávila, Héctor Mosso, Rodolfo Neirotti, Carlos Nijensohn, María Olivari, Raúl Oliveri, Fernando Otero, Gastao Pereira da Cunha, Albino Perosio, Ricardo Pesce, Ricardo Pichel, Pileggi, Juan Plástico, Adolfo Poliche, Rubén Posse, Manuel Quero Jiménez, Gregorio Róbago Pardo, Daniel Rigou, Rubem Rodrigues, Alberto Rodríguez Coronel, Heber Rodríguez Silva, Edson Saad, Gustavo Sánchez Torres, Edgardo Schapachnik, Ketty Schwartz, Elsa Segura, Fernando de la Serna, César Serra, Kazunitsu Shinji, Jorge Soni Cassani, Abraham Sonis, Luis Suárez, Miguel Torner Soler, Bernardo Tovar Gómez, Jorge Trong, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Villacis, Ernesto Weinschelbaum.

Fuentes Científicas (Cardiología y afines)

ACC Current Journal Review	Canadian Medical Association Journal (CMAJ)	Journal of Invasive Cardiology
Acta Cardiológica Sinica	Cardiology in Review	Journal of Nuclear Cardiology
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSN-C-SIIC)	Cardiovascular Drug Reviews	Journal of Thoracic Surgery and Cardiovascular Surgery
American Heart Association (AHA)	Chest	Journal of Vascular Surgery
American Heart Journal	Circulation	Journal of the American College of Cardiology (JACC)
American Journal of Cardiology	Circulation Research	Journal of the American Medical Association (JAMA)
American Journal of Cardiology	Clinical Cardiology	Journal of the American Society of Echocardiography
American Journal of Cardiology	Clinical Drug Investigation	Journal of the Hong Kong College of Cardiology
American Journal of Cardiology	Coronary Artery Disease	Journal of the Royal Society of Medicine (JRSM)
American Journal of Cardiology	Critical Care Medicine	Lipids
American Journal of Cardiology	Current Journal Review	Mayo Clinical Proceedings
American Journal of Cardiology	Current Opinion in Cardiology	Medicina (Buenos Aires)
American Journal of Cardiology	Diabetes Research and Clinical Practice	Medicina Clínica
American Journal of Cardiology	Drugs	Mediterranean Journal of Pacing and Electrophysiology
American Journal of Cardiology	European Heart Journal	New England Journal of Medicine (NEJM)
American Journal of Cardiology	European Journal	Polish Heart Journal
American Journal of Cardiology	of Cardio-Thoracic Surgery	Postgraduate Medical Journal
American Journal of Cardiology	European Journal of Heart Failure	Progress in Cardiovascular Diseases
American Journal of Cardiology	European Journal of Vascular and Endovascular Surgery	QJM: An International Journal of Medicine
American Journal of Cardiology	Gaceta Médica de México	Revista Argentina de Cardiología
American Journal of Cardiology	Heart	International Journal of Cardiology
American Journal of Cardiology	Heart and Lung	Revista de la Federación Argentina de Cardiología
American Journal of Cardiology	Hypertension	Revista Española de Cardiología
American Journal of Cardiology	Hypertension Research	Salud(i)Ciencia
American Journal of Cardiology	Indian Heart Journal	Stroke
American Journal of Cardiology	Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery	The Lancet
American Journal of Cardiology	International Journal of Cardiology	Thorax
American Journal of Cardiology	International Journal of Clinical Practice	Thrombosis Journal
American Journal of Cardiology	Italian Heart Journal	Thrombosis Research
American Journal of Cardiology	Japanese Heart Journal	Tohoku Journal of Experimental Medicine
American Journal of Cardiology	Jornal Vascular Brasileiro	Trabalhos Distinguidos Cirurgia
American Journal of Cardiology	Journal of Cardiac Surgery	Trabalhos Distinguidos Clínica Médica
American Journal of Cardiology	Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance	Trabalhos Distinguidos Factores de Riesgo
American Journal of Cardiology	Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics	Trabalhos Distinguidos Pediatría
American Journal of Cardiology	Journal of Clinical Hypertension	
American Journal of Cardiology	Journal of Clinical Investigation	
American Journal of Cardiology	Journal of Endovascular Therapy	
American Journal of Cardiology	Journal of Human Hypertension	
American Journal of Cardiology	Journal of Hypertension	
American Journal of Cardiology	Journal of Internal Medicine	

Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

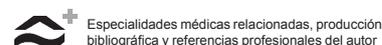
A - Riesgo Cardiometabólico y Obesidad



Eduardo Valdes Quintana, Columnista Experto

Función que desempeña: Profesor Titular de Medicina de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Participó en la investigación: Noemí Garro, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor

Abstract

Obesity is a disease of increasing incidence and prevalence world wide, defined as a body mass index (BMI) greater than 25 (weight Kg/square height) fat. In recent years body fat distribution has being remited as the element most related to cardiovascular risk, taking hip waist index greater than 0.90 males and 0.80 in females, as parameters for defining centro abdominal obesity. Obesity centro abdominal in particular is currently considered an important quantitative and modificable cardiovascular risk factor, and the adipose tissue as an endocrine organ that through the liberation of cytokines (adipocytokines) and hormones regulates the energetic and caloric balance influency the cardiovascular risk.

La obesidad es una enfermedad de incidencia y prevalencia creciente en todo el mundo, que se define por el peso corporal y un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² (cociente entre el peso y el cuadrado de la altura).

En los últimos años se ha jerarquizado la distribución de la grasa corporal como el elemento más vinculado al riesgo cardiovascular, tomándose como parámetro para definir la obesidad abdominal el índice cintura-cadera (el cociente entre la circunferencia de la cintura y el perímetro de la cadera) superior a 0.90 en el hombre y 0.80 en la mujer.

El estudio Multi Ethnic Study of Artherosclerosis (MESA)¹ (fue diseñado en EE.UU. para evaluar la prevalencia, correlación y progresión de la enfermedad cardiovascular subclínica en una población de 6 814 personas de ambos sexos, de entre 45 y 84 años, de diversos grupos raciales sin enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta al inicio.

Se evaluó la prevalencia de obesidad en adultos de mediana edad y ancianos y su asociación con los factores de riesgo tradicionales de enfermedad cardiovascular (presión arterial, lípidos, lipoproteínas y diabetes) y con parámetros de enfermedad cardiovascular subclínica (engrosamiento de las capas media e íntima de la carótida (EM1), masa del ventrículo izquierdo (VI) y puntaje de calcio en las arterias coronarias (CAC). Los resultados obtenidos mostraron una prevalencia de sobrepeso superior al 60% y de obesidad mayor del 30 %.

Resumen

La obesidad es una enfermedad de incidencia y prevalencia creciente en todo el mundo, que se define por el peso corporal y un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 kg/m² (cociente entre el peso y el cuadrado de la altura). En los últimos años se ha jerarquizado la distribución de la grasa corporal como el elemento más vinculado al riesgo cardiovascular, tomándose como parámetro para definir la obesidad abdominal el índice cintura-cadera superior a 0.90 en el hombre y 0.80 en la mujer. Actualmente se considera la obesidad, especialmente la abdominal, como un importante factor de riesgo cardiovascular cuantificable y modificable, y el tejido adiposo como un órgano endocrino que a través de la liberación de citoquinas (adipocitoquinas) y hormonas regula el equilibrio energético y calórico, influyendo en el riesgo cardiovascular metabólico.

Aspectos epidemiológicos

El riesgo cardiovascular para un determinado individuo puede ser definido como la probabilidad de contraer una enfermedad cardiovascular en un tiempo determinado. Este riesgo es estimado por la incidencia de enfermedades cardiovasculares, evaluadas en estudios epidemiológicos realizados en grandes poblaciones durante un período de tiempo prolongado (5 a 10 años).

Estos estudios epidemiológicos prospectivos y controlados posibilitaron establecer el concepto global, que determina la probabilidad de un individuo de presentar una enfermedad cardiovascular, la cual depende de la interacción entre un conjunto de variables, denominadas "factores de riesgo", que contribuyen en forma independiente al riesgo cardiovascular.

Estas variables, que no son factores etiológicos sino factores asociados, interactúan entre sí de manera compleja, produciendo efectos aditivos o multiplicativos. Si bien la importancia de los factores de riesgo se conoce desde el primigenio estudio Framingham de los años '60, recién a partir de la década del '80 se jerarquizó la posibilidad de reducir el riesgo cardiovascular, modificando los factores de riesgo por medios farmacológicos y no farmacológicos.

Estos antecedentes permitieron establecer el concepto de disminución del riesgo cardiovascular en las personas, no sólo con objetivos terapéuticos sino también con valor pronóstico.

El principal objetivo en la investigación de los factores de riesgo es la prevención cardiovascular primaria o secundaria. Los factores modificables (dislipidemia, hipertensión, tabaquismo, obesidad, diabetes) son considerados como blancos terapéuticos, en tanto que los factores no modificables (antecedentes heredofamiliares, edad, sexo) son un recurso para identificar los candidatos para un manejo más cuidadoso.

El riesgo cardiovascular debe ser estimado en términos absolutos y globales (personalizado), mediante la inclusión de todas las condiciones de riesgo, especialmente los factores de riesgo clásicos cuantificables y modificables, validados por los estudios epidemiológicos de identificación e intervención, como la hipercolesterolemia relacionada a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la hipertensión arterial, el hábito de fumar y la diabetes mellitus.

En la prevención primaria es posible evaluar el riesgo relativo de coronariopatía a largo plazo (10 años), empleando algoritmos de predicción del riesgo sobre la base de los datos obtenidos de los estudios de Framingham. Estos cálculos no predicen el riesgo absoluto ni los eventos coronarios agudos en los próximos años, pero son útiles para disminuir la progresión de la aterosclerosis con la intervención terapéutica, concientizando a médicos y pacientes sobre su necesidad.

El ATP III (*Adult Treatment Panel*) del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) de los EE.UU. destaca la importancia de la prevención primaria en las personas asintomáticas con múltiples factores de riesgo, al identificar el colesterol asociado a LDL (LDLc) como objetivo primario del tratamiento. Los resultados de numerosos estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos (prospectivos y controlados) de intervención terapéutica demostraron que la reducción de los niveles de LDLc disminuye el riesgo de enfermedad coronaria.

Como objetivo secundario establece que el síndrome metabólico² o de resistencia a la insulina (obesidad abdominal, perfil lipídico aterogénico, hipertensión arterial, estado protrombótico y proinflamatorio) debe ser tratado.

La presencia de otros factores de riesgo llamados emergentes y no validados aún por estudios epidemiológicos (niveles de lipoproteína A, homocisteína, factores trombotogénicos y proinflamatorios) y los hábitos de vida proaterogénicos (dieta hipergrasa, sedentarismo, obesidad y tabaquismo), no modifican el criterio fundamental de disminuir el nivel de LDLc, principal factor de riesgo con valor predictivo propio.

Factores de riesgo

Sin embargo, pese a la importancia del LDLc, que ocasionalmente es el único factor de riesgo presente en la hipercolesterolemia familiar monogénica (homocigota), la experiencia clínica indica que muchos pacientes con eventos coronarios agudos (infarto agudo de miocardio [IAM]) presentan cifras normales de LDLc, y otros, sin tratamiento e incrementos importantes de LDLc, llegan sin mayores complicaciones a la octava década de la vida.

Con relación a los factores de riesgo dislipidémicos el ATP III del NCEP, establece tres categorías de riesgo (alto, mediano y bajo), con metas cuantitativas deseables para LDLc y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Asimismo, el ATP III considera que la presencia de otros factores de riesgo agregados a los dislipidémicos puede

Tabla 1. Metas de tratamiento de la dislipidemia.

Riesgo CV	LDLc (mg/dl)	Colesterol no HDLc (mg/dl)	Apo B (mg/dl)
1.- Alto riesgo CV (CC o riesgo equivalente) Riesgo >20% en 10 años	≤ 100	≤ 130	< 90
2.- Riesgo intermedio (Múltiples factores de riesgo) Riesgo < 20% en 10 años	≤ 130	≤ 160	< 110
3.- Riesgo bajo No más de un factor de riesgo	≤ 160	≤ 190	< 130

CC = cardiopatía coronaria.

Tomado de: National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III NCEP-ATP III. (JAMA 285:2486, 2001), con autorización.

modificar los objetivos deseables en la disminución de los niveles de LDLc: tabaquismo, hipertensión arterial (cifras superiores a 140/90 mm Hg), niveles bajos de HDLc (absolutos y relativos), edad (más de 55 años en las mujeres).

En la última reunión del ATP III del NCEP (2001), se actualizaron algunas recomendaciones para la evaluación y control del riesgo cardiovascular:

- Centrarse en la multiplicidad de factores de riesgo cardiovascular: considerar a los pacientes con diabetes mellitus sin cardiopatía coronaria en un nivel de riesgo equivalente al de quienes padecen enfermedad coronaria;

- procurar cambios en los hábitos de vida de los pacientes con múltiples factores de riesgo; aplicar los criterios de Framingham para proyectar el riesgo absoluto a 10 años en individuos con múltiples factores de riesgo y emplear en estos casos el tratamiento más intenso.

- Considerar los niveles de lipoproteínas: establecer como óptimo un valor de LDLc menor de 100 mg%, elevar el nivel aceptable de HDLc de 35 mg% a 40 mg%, disminuir el nivel de triglicéridos con tratamiento.

En cuanto al aspecto preventivo (prevención primaria y secundaria), controlar el riesgo dislipidémico (elevación del colesterol aterogénico) y el riesgo cardiovascular global; debe iniciarse con el cambio terapéutico de hábitos de vida: dieta baja en grasas saturadas y sodio y actividad física aeróbica regular y continuada, complementadas con estatinas, que representan un aporte fundamental por sus efectos hipolipemiantes y su actividad antiaterogénica multifactorial.

Por último, la *American Heart Association* recomienda en la prevención secundaria, como medidas adecuadas para la reducción del riesgo, disminuir las complicaciones de la enfermedad coronaria y mejorar la supervivencia: empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y antiagregantes (aspirina).

Obesidad y actividad endocrina del tejido adiposo

La obesidad es una enfermedad de alta incidencia y prevalencia en todo el mundo y constituye un importante factor de riesgo cardiovascular, validado por numerosos estudios epidemiológicos y potenciados por la asociación frecuente con otros factores de riesgo incluidos en el síndrome metabólico (hipertensión arterial, diabetes,

dislipidemias, etc.).⁴ En los últimos años se jerarquizó el valor predictivo del síndrome metabólico, que afecta a más del 40% de la población por encima de los 50 años y que asocia resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión arterial, disminución de la tolerancia a la glucosa o diabetes y dislipidemia aterogénica (elevación de los niveles de triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], LDLc, partículas pequeñas y densas de LDL y descenso del HDLc), con la presencia de factores trombogénicos y proinflamatorios.

Por otra parte, se abandonó el concepto clásico de considerar el tejido adiposo como un depósito pasivo para la acumulación de lípidos, por el moderno concepto que lo reconoce como un órgano biológicamente activo, que actúa modulando al metabolismo energético y calórico a través de la liberación de hormonas y citoquinas que regulan el apetito, la saciedad, la inflamación sistémica y el metabolismo lipídico y glucídico.⁵

Asimismo, la aterosclerosis se considera actualmente como una enfermedad inflamatoria crónica con participación de factores inmunitarios y metabólicos, el tejido adiposo parece intervenir como mediador en el proceso inflamatorio incrementando el riesgo cardiovascular.^{6,7}

Entre las adipocinas con efecto proaterogénico y proinflamatorio que incrementan el riesgo cardiovascular se encuentran la resistina, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) o caquexina, la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de reclutamiento monocitario (MCL-1).^{3,8}

Los adipocitos producen un grupo de moléculas que incrementan el riesgo cardiovascular o actúan como cardioprotectores: FNT-alfa, IL-6, MCP1, resistina, adipina, angiotensina II, OAI-1, leptina, adiponectina. Asimismo, en los adipocitos se encuentran receptores para diferentes hormonas: insulina, catecolaminas, somatotrofina, cortisol, entre otros.^{3,9}

Por último, los adipocitos producen angiotensina II y PAI-1, con efectos proaterogénicos e inhibidores de la fibrinólisis que incrementan la resistencia a la insulina y llevan a disfunción endotelial. Por el contrario, contrastan estos efectos proaterogénicos dos adipocinas cardioprotectoras: la adiponectina y la leptina.¹⁰

La adiponectina es una proteína de 30 kb con 244 aminoácidos producida por los adipocitos, con una concentración sérica dependiente del tamaño y la cantidad de adipocitos, que tiene efecto sensibilizante a la insulina y antiaterogénico.¹² Esta hormona aumenta la sensibilidad a la insulina y tiene una relación negativa con la obesidad abdominal, hipertensión e hipertrigliceridemia.

En diversos estudios, la hipoadiponectinemia se correlacionó con la disfunción endotelial, la diabetes y la cardiopatía coronaria. La adiponectina mejora la resistencia a la insulina a través de diversos mediadores: incrementa la captación de glucosa por el músculo esquelético al activar los receptores insulínicos de tirosina quinasa; activa otra enzima, la AMPK, que reduce la gluconeogénesis hepática por inhibición de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; asimismo, la AMPK promueve la oxidación de glucosa y ácidos grasos en el músculo esquelético.¹³

La adiponectina favorece la formación de HDLc, a través de diferentes mediadores: activa la reducción de ácidos grasos circulantes, por oxidación mitocondrial; la reducción de ácidos grasos circulantes mejora a su vez la actividad de

Tabla 2. Tejido adiposo como órgano endocrino.

Proteínas derivadas del adipocito	Receptores expresados en el tejido adiposo
- Leptina	- Receptor insulínico
- FNT-alfa	- Receptor del glucagón
- EL-6	- Receptor GH
- MCP-I	- Receptor de TSH
- PAI-I	- Receptor de CCK-B
- Factor tisular	- Receptor tipo glucagón
- Adipsina (factor D del complemento)	- Receptor 1 y 2 de Ag II
- Factor B del complemento	- Receptor de glucocorticoides
- ASP	- Receptor de la vitamina D
- Adiponectina	- Receptor de la hormona tiroidea
- LPL	- Receptor de andrógenos
- CETP	- Receptor de estrógenos
- Aplipoproteína E	- Receptor de progesterona
- NEFAS (ácidos grasos no saturados)	- Receptor de la leptina
- Citocromo P-450	- Receptor de la IL-6
- Angiotensina	- Receptor de la FNT-alfa
- Resistina	- Receptores beta 1,2 y 3
- 17 beta hidroxisteroide	- Receptores alfa 1 y 2
- deshidrogenasa	

LPL: lipoproteín lipasa; CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado; ASP: proteína estimulante de acilación; MPC-I: proteína quimiotáctica de monocitos 1; PAI-I: inhibidor del activador del plasminógeno; CCK (gastrina/coleicistoquinina); IL-6: interleuquina 6.

la lipasa lipoproteica; activa al receptor nuclear PPAR-alfa (receptor activado por proliferadores peroxisomales), que incrementa la expresión hepática de apoproteína AI y A II, que a su vez incrementan la síntesis hepática de HDLc.^{7,10}

Las concentraciones sanguíneas de adiponectina se correlacionan positivamente con los niveles de HDLc y negativamente con los de glucosa, insulina y triglicéridos. Sus efectos antiinflamatorios se vinculan con la inhibición de la producción de moléculas de adhesión por endotelio y las citoquinas proinflamatorias y por los macrófagos, participando en la formación de colágeno en el endotelio vascular y en la angiogénesis. Por estos efectos cardioprotectores, la adiponectina reduce experimentalmente el riesgo cardiovascular y su administración en ratones resistentes a la insulina, corrigió la anomalía y preservó el remodelado ventricular ante la sobrecarga de volumen.

Hasta el presente se realizaron algunos estudios para demostrar la relación entre la adiponectina y el riesgo cardiovascular.¹⁴ Kumada y col. demostraron, en un estudio de casos y controles, que la hipoadiponectinemia (< 4 mg/ml) se asocia con un incremento de riesgo de coronariopatía en los varones que duplica el de los individuos con valores normales de adiponectina sérica. Rothenbacher y col.,¹⁵ en una casuística de 788 pacientes (312 con coronariopatía estable y 476 controles comparables en edad y sexo), informaron que los niveles séricos bajos de adiponectina se asociaron con mayor riesgo de cardiopatía coronaria, y con bajos niveles de HDLc.¹⁶

Actualmente, de acuerdo con los estudios biológicos y clínicos, puede considerarse la adiponectina como un importante mediador emergente del riesgo cardiovascular,

aunque resta aún la confirmación por estudios epidemiológicos controlados a largo plazo. Por último, el empleo de adiponectina biorrecombinante puede ampliar el espectro fármaco-terapéutico de los pacientes insulinoresistentes con bajos niveles de HDLc.

En este sentido las glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona), al actuar como antagonistas del PPAR-alfa, incrementan la expresión de la adiponectina en el tejido adiposo y muscular, mejorando la sensibilidad a la insulina y elevando los valores de HDLc.³

Los pacientes obesos con hipertensión arterial tienen valores elevados de insulinemia, y su insulinemia basal se correlaciona muy bien con la elevación de la presión arterial y variaciones en el peso corporal. Todo ello obliga a considerar que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia desempeñan un papel preponderante en la génesis de la hipertensión arterial que acompaña a la obesidad.

Conclusiones

Se plantean aspectos recientes sobre la importancia de la obesidad y la distribución de la grasa corporal como factores

de riesgo cardiometabólico y la actividad del tejido adiposo como órgano endocrino en la modulación del equilibrio energético y calórico a través de hormonas y citoquinas (adipocitoquinas) que incrementan el riesgo cardiovascular (proaterogénicas) o lo disminuyen (antiaterogénicas).

Los estudios epidemiológicos efectuados hasta el presente ponen de manifiesto que la distribución de la grasa corporal (grasa centroabdominal o visceral), se vincula más estrechamente con el riesgo cardiovascular que el índice de masa corporal.

Son necesarios estudios futuros para establecer el verdadero papel patogénico de la adiponectina como marcador de riesgo cardiovascular, lo cual permitirá comprender el papel de la obesidad en la fisiopatología de las afecciones cardiovasculares.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Recepción: 12/7/2010 - Aprobación: 28/9/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

Bibliografía

- Gregory L, Burke MD, Alain G, Bertoni AG, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease. Risk factors and subclinical vascular disease. The multy ethnic study of arteriosclerosis. *Archiv Intern Medic* 168(9):928-935, 2008.
- Nawcroki AR, Scheer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 4:281-289, 2004.
- Shibata R, Ouchi N, Ito M, Kihara S, Shiojima I, et al. Adipoectin-mediated modulation of hypertrophic signal in the heart. *Nat Med* 10:1384-89, 2004.
- Tooth, P. High-density lipoprotein and cardiovascular risk. *Circulation* 109:1809-1812, 2004.
- Valdes Quintana EF. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. *Acta Cardiol Arg* 2:7-10, 2005.
- Esposito K Pomtillo A, Di Paolo C, Giugliano G et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. A randomized trial. *Jama* 289:1799-1804, 2003.
- Tooth PP. High-density lipoprotein: epidemiology, metabolism, and antiatherogenic effects. *Dis Mon* 47(8):369-416, 2001.
- Ginsberg HN. New perspective on atherogenesis. Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation* 106:2137-42, 2002.
- Kralisch S, Sommer G, Decker CM, Linke A, MB et al. Adipokines in diabetes and cardiovascular disease. *Endocrinol Minerva* 32(3):161-71. Medline, 2007.
- Tooth PP. Adipoectin and high-density lipoprotein: a metabolic association through thick and thin. *Eur Heart J* 26(16):1579-81, 2005.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metabol* 89:2548-56, 2004.
- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Hara K et al. The fat-derived hormone adipoectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 7: 941-946, 2001.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, et al. Adonopectin Stimulate glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated proteinkinase. *Nat Med* 8:1288-1295, 2002.
- Kumada M, Kithara S, Sumitsuji S, Kawamoto, Matsumoto S, et al. CAD Study Group. Association of hipoadinopectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscl Tromb Vasc Biol* 23: 85-89, 2003.
- Rothenbacher D, Brenner H, Marz W, Koenig W. Adipoectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J* 26: 1640-46, 2005.
- Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Adipoectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama* 291:1730-1737, 2004.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas.

Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Tendencias desde 1995 hasta 2006 en la Prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular Referidos por el Enfermo entre los Sujetos de Edad Avanzada Diabéticos de España

Jiménez Trujillo I, Jiménez García R, Gil de Miguel A y colaboradores

Rey Juan Carlos University, Madrid, España

[Trends from 1995 to 2006 in the Prevalence of Self-Reported Cardiovascular Risk Factors among Elderly Spanish Diabetics]

Diabetes & Metabolism 36(1):29-35, Feb 2010

Globalmente, el perfil de riesgo cardiovascular entre los españoles diabéticos de 65 años o más no mejoró entre 1995 y 2006; más aun, la prevalencia de obesidad y de hipertensión fue mayor en el último año en comparación con el primero.

Los pacientes con diabetes tienen un riesgo sustancialmente mayor de muerte por eventos cardiovasculares, dos a cuatro veces más alto en comparación con los sujetos sin diabetes. Según las recomendaciones de la ADA, los pacientes con diabetes deben controlar estrictamente la glucemia, la presión arterial y los lípidos en sangre con la finalidad de evitar complicaciones agudas y de reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La pérdida de peso también es importante en los individuos obesos o con sobrepeso. La actividad física y el dejar de fumar son otros aspectos particularmente necesarios en los enfermos diabéticos.

La prevalencia estimada de diabetes en la población española es de alrededor del 5% al 6%. Diversos estudios sugirieron que en dicha población son muy comunes los factores de riesgo cardiovascular y el estilo de vida poco saludable; la hipertensión, la hipercolesterolemia, la obesidad y la vida sedentaria son más frecuentes en los pacientes diabéticos respecto de la población general. En un trabajo previo, los autores comprobaron un aumento significativo en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los sujetos diabéticos de edad avanzada, entre 1993 y 2003. En el presente estudio, analizaron las tendencias en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular a lo largo de 11 años entre los individuos españoles de 65 años o más con diabetes; para ello utilizaron los datos de todos los estudios realizados entre 1995 y 2006.

Materiales y métodos

En la investigación se aplicaron datos individuales de los estudios españoles *National Health Study* (NHS) de 1995, 1997, 2001, 2003 y 2006, llevados a cabo por el *Ministry of Health and Consumer Affairs* y el *National Statistics Institute* (NSI). Dichas investigaciones incluyeron muestras representativas de los sujetos españoles de edad avanzada,

no hospitalizados. El número de participantes de 65 años o más en los trabajos mencionados fue de 1 117, 1 111, 4 328, 6 134 y 7 835, respectivamente.

Los sujetos brindaron la información necesaria para establecer el diagnóstico de diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia; la medicación que utilizaban también fue de utilidad en este sentido. Se calculó el índice de masa corporal (IMC); se estableció obesidad en las personas con un IMC de 30 kg/m² o más. Por último, se consideró el tabaquismo (fumadores y no fumadores: sujetos que nunca fumaron y ex fumadores) y el estilo de vida sedentario, en función de la actividad física realizada en el tiempo libre.

Para cada uno de los NHS se calculó la prevalencia de diabetes entre los pacientes de 65 años o más; las prevalencias se estimaron específicamente según el año del estudio, el grupo de edad y el sexo, y luego se compararon; también se analizó la distribución según las variables sociodemográficas (edad y sexo). Se comparó la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular tanto entre los sujetos diabéticos como en aquellos sin diabetes. Para evaluar las tendencias en la prevalencia de hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad, tabaquismo y vida sedentaria en los pacientes con diabetes de 65 años o más durante 1995 a 2006 se calcularon los *odds ratio* (OR) ajustados; para ello se aplicaron modelos de regresión de variables múltiples.

Resultados

En cada una de las investigaciones del NHS, el número total de sujetos con diagnóstico de diabetes fue de 164, 160, 708, 996 y 1 345, respectivamente, con una prevalencia estimada por edad del 14.8% en 1995 al 18.1% en 2006. Después del ajuste según la edad y el sexo, el aumento de la prevalencia fue estadísticamente significativo.

En cada uno de los años de estudio, el porcentaje de individuos diabéticos de 65 a 74 años fue mayor al correspondiente para las personas de más de 74 años. Además, la proporción de mujeres fue más alta que la de los hombres.

El porcentaje de sujetos con diabetes de 75 años o más aumentó significativamente desde 1995 hasta 2006 (34.8% respecto de 48.9%), mientras que el porcentaje de mujeres disminuyó del 65.2% al 55.5%, respectivamente ($p < 0.05$).

En la mayoría de los estudios, la prevalencia de hipertensión, hipercolesterolemia, obesidad (especialmente en el NHS de 2001) y vida sedentaria (con excepción del NHS de 1997) fue significativamente más alta respecto de la registrada entre los sujetos sin diabetes. Por ejemplo, en el NHS de 2006 la prevalencia de hipertensión ajustada por edad y sexo entre los diabéticos fue del 63.96% en comparación con 50.55% en los individuos no diabéticos. Igualmente, la prevalencia de hipercolesterolemia en personas diabéticas respecto de no diabéticas fue del 41.10% y del 28.35%, respectivamente; los valores

correspondientes para la obesidad fueron del 30.63% y del 21.49%. Asimismo, el 39.59% de los pacientes diabéticos no referían actividad física en comparación con el 37.04% de los individuos no diabéticos. El tabaquismo actual fue menos frecuente entre los pacientes con diabetes, excepto en los NHS de 2001 y de 2003. En el último año, el porcentaje de pacientes con diabetes fumadores fue de 6.98% mientras que el porcentaje entre los no diabéticos fue del 8.72%.

La prevalencia de hipertensión y de vida sedentaria fue significativamente mayor entre las mujeres en todos los años de estudio. La prevalencia de hipercolesterolemia y de obesidad también fue más alta en las mujeres respecto de los hombres, con excepción de los estudios de 1997 y 1995; el tabaquismo, por el contrario fue más frecuente entre los hombres. En 2006, el 70.47% de las mujeres diabéticas tenían hipertensión en comparación con el 55.89% de los hombres con diabetes; igualmente las mujeres fueron más sedentarias que los hombres (51.03% y 25.72%, respectivamente).

Después de considerar todas las posibles variables de confusión, la probabilidad de que un adulto de edad avanzada con diabetes presentara factores de riesgo cardiovascular fue significativamente mayor en 2006 respecto de 1995 para la hipertensión (OR de 1.95; del 49.6% en 1995 al 64% en 2006), la obesidad (OR de 2.22; del 17.1% al 30.6% en 2006) y el sedentarismo (OR de 0.29).

Discusión

El trabajo revela que en España la prevalencia de hipertensión y de obesidad, referida por los enfermos de edad avanzada con diabetes, aumentó significativamente entre 1995 y 2006. La frecuencia de hipertensión fue del 63.96% en 2006, una cifra que refleja un incremento de casi un 15% en comparación con los valores registrados en 1995. Otros estudios realizados en los Estados Unidos, España y otros países de Europa mostraron resultados semejantes; además, en la mayoría de ellos, la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular fue mayor en las mujeres que en los hombres y en los individuos de más edad.

Por su parte, el presente estudio indica que la prevalencia de obesidad entre los sujetos españoles de edad avanzada se elevó de un 17.05% en 1995 a un 30.63% en 2006, en coincidencia con los resultados de otros trabajos de España, Italia y Francia. Cabe destacar, señalan los expertos, que muy probablemente la frecuencia de obesidad estuvo subestimada ya que la información sobre el peso y la talla fue aportada por los propios participantes quienes tienden a subestimar el peso y a sobrestimar la talla. Aún así, los resultados coinciden con los de la literatura en conjunto.

Otra limitación de la presente investigación tiene que ver con la forma en que se consideró la presencia o ausencia de diabetes (según la referencia de los enfermos). No obstante, otros trabajos revelaron que este procedimiento se asocia con una sensibilidad del 73.2% y una especificidad del 99.3%, en comparación con los resultados aportados por las historias clínicas. La prevalencia real de hipertensión y de hipercolesterolemia también pudo haber estado subestimada. Por su parte, en el estudio no se pudo distinguir entre los individuos con diabetes tipo 1 y tipo 2 ni conocer la duración de la enfermedad.

La mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular entre los sujetos diabéticos —especialmente obesidad e hipertensión— tiene consecuencias importantes,

médicas y en términos de salud pública, y pone de manifiesto la necesidad de implementar las intervenciones necesarias para revertir la tendencia actual, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/112324

2 - La Inflamación Vascular en la Obesidad y la Apnea Obstruktiva del Sueño

Jelic S, Lederer D, Le Jemtel T y colaboradores

Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York; Tulane University School of Medicine, Nueva Orleans, EE.UU.

[Vascular Inflammation in Obesity and Sleep Apnea]

Circulation 121(8):1014-1021, Mar 2010

En los pacientes obesos, la apnea obstructiva del sueño, muchas veces no diagnosticada, parece ser la principal causa de disfunción endotelial y un importante factor de riesgo cardiovascular.

Pese a que la apnea obstructiva del sueño (AOS) se asocia significativamente con el aumento de peso y está presente en el 50% a 70% de los pacientes con sobrepeso u obesidad, su presencia no suele ser investigada. Si bien ambos trastornos se relacionan con la enfermedad cardiovascular, generalmente los efectos de la AOS no son considerados.

En los casos de coexistencia de obesidad y AOS, la actividad nerviosa simpática se encuentra incrementada desde el punto de vista muscular, pero esto no sucede en los casos de obesidad sin AOS. Los episodios de apnea podrían provocar hipoxia en el tejido adiposo y su infiltración por macrófagos. El conocimiento de estos hechos resulta clínicamente relevante, en términos de los beneficios que el tratamiento de la apnea y la reducción de peso pueden tener sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los autores de este trabajo evaluaron la función endotelial de manera directa en personas con peso normal, sobrepeso u obesidad que habían sido estudiadas para detectar la presencia de AOS. La hipótesis planteada fue que es este síndrome, más que la obesidad, el responsable de las alteraciones endoteliales en los sujetos obesos.

Métodos

Los participantes fueron seleccionados mediante avisos publicitarios y entre los asistentes al *Sleep Disorders Center* en la Universidad de Columbia, entre marzo de 2006 y abril de 2009. Se clasificaron, según el índice de masa corporal (IMC), como con peso normal (menos de 25 kg/m²), sobrepeso (entre 25 y 29.9 kg/m²) y obesidad (30 kg/m² o más). A todos se les realizó una polisomnografía; el diagnóstico de AOS se estableció a partir de un índice de apnea-hipopnea de al menos cinco episodios obstructivos por hora de sueño. Se determinó la circunferencia de cintura como la menor circunferencia medida entre el reborde costal

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

inferior y la cresta ilíaca, y el índice cintura-cadera como la relación entre la cintura y la circunferencia medida por encima de la cabeza femoral. Se consideraron valores normales de circunferencia de cintura menos de 40 pulgadas (102 cm) en el hombre y menos de 35 (88 cm) en las mujeres; en el caso del índice cintura-cadera, hasta 0.90 y 0.85, respectivamente. Se excluyeron los sujetos con hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, antecedentes de accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, dislipidemia o tabaquismo de más de 10 años. Los participantes no recibían ningún medicamento o suplementos nutricionales.

Los participantes con índice de apnea-hipopnea de al menos 20 eventos por hora ($n = 19$) fueron sometidos a una polisomnografía nocturna para el ajuste de la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). El objetivo era lograr un índice inferior a cinco eventos respiratorios y una saturación de oxígeno de más del 90%. Las determinaciones experimentales se hicieron 48 h después de la polisomnografía nocturna para evitar la influencia de la CPAP. La adhesión al tratamiento con CPAP se definió a partir del uso durante al menos 4 horas por día, determinado mediante un programa informático específico. La recolección de células endoteliales y la medición de la dilatación mediada por flujo se llevaron a cabo entre las 9 y las 11 horas luego de la polisomnografía, en ayunas. Los procedimientos se repitieron a las 4 semanas en todos los pacientes con AOS.

Para evaluar la inflamación vascular y el estrés oxidativo, se midió la expresión endotelial venosa del factor nuclear kappa-B (FNkB) y la nitrotirosina mediante inmunofluorescencia cuantitativa. Para evaluar la producción y actividad endoteliales del óxido nítrico, se midió la expresión endotelial venosa del total de óxido nítrico sintasa (eNOS) y de óxido nítrico sintasa activada (P-eNOS).

La reactividad de la arteria braquial se determinó a partir de la dilatación mediada por flujo en el brazo contralateral al de la extracción de sangre. Los datos continuos se presentan como promedio \pm desviación estándar y medianas (cuartiles 1 a 3). Las variables categóricas, como frecuencias y porcentajes. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se evaluaron en total 77 personas, de las cuales 38 tenían AOS. La edad y los valores de IMC, presión arterial, glucemia en ayunas y colesterol total fueron similares entre los individuos con AOS y sin AOS. La circunferencia de cintura y el índice de cintura-cadera tendieron a ser mayores en quienes tenían el síndrome. Estos tenían un menor nadir de saturación de oxígeno durante el sueño y, de acuerdo con la *Epworth Sleepiness Scale*, más somnolencia diurna.

En los pacientes con AOS –independientemente de la presencia de obesidad central–, la expresión de eNOS y P-eNOS (marcadores de la producción y actividad de óxido nítrico endotelial) fue significativamente menor, y la de nitrotirosina (marcador del estrés oxidativo), significativamente mayor. Entre los pacientes obesos, quienes tenían AOS presentaban una expresión de eNOS y P-eNOS significativamente menor, en tanto la del FNkB (marcador de inflamación) fue significativamente mayor, en comparación con quienes no padecían el síndrome. Asimismo, la expresión del FNkB también fue significativamente superior en los pacientes con circunferencia de cintura e índice de cintura-cadera más altos que tenían AOS, respecto de los que no lo tenían. Por otro lado, independientemente de la presencia del síndrome, la expresión proteica no se alteró en función

del IMC o de la obesidad central; así como la expresión proteica endotelial tampoco se correlacionó significativamente con el IMC, la circunferencia de cintura o el índice cintura-cadera. La expresión de eNOS, P-eNOS, nitrotirosina y FNkB fue similar en los obesos (IMC de al menos 30 kg/m²) y los no obesos, cuando no se los clasificaba por la presencia de AOS ($p > 0.02$ en todos los casos).

La dilatación mediada por flujo en la arteria braquial (marcador indirecto de reactividad endotelial mediada por óxido nítrico) fue significativamente menor en las personas con peso normal y AOS que en aquellas sin el síndrome. En los sujetos con sobrepeso y AOS, se vio una tendencia a valores menores de dilatación mediada por flujo que en los individuos sin el síndrome. Los pacientes con circunferencia de cintura normal o aumentada e índice de cintura-cadera normal que tenían AOS presentaron valores menores de dilatación mediada por flujo que los que no tenían el síndrome. El diámetro de la arteria braquial en reposo y el porcentaje de hiperemia reactiva luego de la deflación del manguito de presión fueron similares en los individuos con AOS y sin AOS. Ni el IMC ni la circunferencia de cintura ni el índice cintura-cadera influyeron en la dilatación mediada por flujo, en los pacientes con AOS o sin AOS.

La expresión de eNOS y P-eNOS se correlacionó inversamente con el índice de apnea-hipopnea, mientras que la de FNkB y nitrotirosina mostró correlación directa luego de realizados los ajustes por edad, sexo y adiposidad. Se vieron correlaciones similares entre la expresión proteica y el tiempo de saturación de oxígeno mayor de 90% y el nadir de saturación de oxígeno ($p < 0.001$ para todos los casos).

La CPAP fue tolerada durante 4 semanas por 26 pacientes con AOS. La adhesión al tratamiento osciló entre 1 y 8 horas. Diecinueve pacientes lograron una adhesión de al menos 4 horas por día durante un promedio de 6 ± 1.4 horas; en los otros siete, la adhesión fue inferior a 4 horas por día (promedio 2.1 ± 0.4 horas). No se detectaron diferencias en la edad, gravedad del síndrome, somnolencia diurna, presión arterial, glucemia en ayunas, niveles de colesterol total, expresión proteica endotelial inicial y dilatación mediada por flujo entre quienes toleraron la CPAP y quienes no. El peso corporal y la presión arterial no se modificaron durante el tratamiento con esta técnica.

La expresión endotelial de eNOS y P-eNOS aumentó, en tanto la de FNkB y nitrotirosina descendió en quienes adhirieron a la CPAP durante al menos 4 horas, luego de los ajustes por edad, sexo e IMC. En estos pacientes, también mejoró la dilatación mediada por flujo ($p = 0.02$). Cuando los participantes con AOS toleraron un mínimo de 4 horas diarias de tratamiento, la dilatación mediada por flujo y la expresión de eNOS y FNkB se equipararon con los valores de aquéllos sin el síndrome ($p = 0.08$ a 0.63). Por otro lado, la expresión de P-eNOS permaneció más baja y la de nitrotirosina más alta que en los pacientes sin AOS, pese a la adhesión al tratamiento ($p = 0.005$ y 0.001 , respectivamente). No hubo cambios en la expresión proteica endotelial en quienes recibieron el tratamiento por menos de 4 horas o se negaron a él ($p = 0.10$ a 0.72).

Discusión

Según los autores, los resultados indican que es la AOS, y no la obesidad, el principal determinante de la disfunción, inflamación y estrés oxidativo endoteliales en los pacientes obesos con este síndrome. De hecho, sus efectos

endoteliales no se exacerban por una mayor adiposidad.

Un cuarto de la población estadounidense padece el síndrome, la mayoría sin diagnóstico, tal vez por la falta de síntomas. Entre los diagnosticados, sólo la mitad recibe tratamiento. Cuando la adiposidad se incrementa en un desvío estándar, el riesgo de AOS aumenta tres veces, y éste es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad, aun en los casos asintomáticos.

Los episodios reiterados de apnea reducen la disponibilidad de óxido nítrico y promueven la inflamación y el estrés oxidativo. Diversos estudios con voluntarios sanos señalan una relación entre la obesidad (especialmente central) y la disfunción endotelial. Dado que la adiposidad central se asocia fuertemente con AOS, y la mayoría de las personas obesas padecen este trastorno no diagnosticado, es probable que una importante proporción de los participantes de esos estudios lo tuviesen, ya que esta entidad no se excluyó sistemáticamente.

A diferencia de los estudios anteriores, los autores no detectaron una relación entre la obesidad central y la inflamación y disfunción endotelial en ausencia de AOS. La diferencia más notoria entre este estudio y los demás fue la identificación sistemática de la AOS. Otros trabajos previos ya habían señalado la presencia de alteraciones endoteliales independientemente del peso en sujetos con el síndrome, que mejoraban con la CPAP, así como la mayor actividad nerviosa simpática muscular en las personas obesas con AOS, pero no sin AOS. Los hallazgos de un aumento en la expresión endotelial de eNOS y P-eNOS, y la reducción de la de nitrotirosina y FNkB luego del tratamiento sugieren que es la AOS –y no la obesidad– la causa de la disfunción endotelial. Esta conclusión se refuerza por el hecho de que la respuesta a la CPAP tuvo lugar sin modificaciones del peso corporal, así como por la correlación entre la gravedad de la AOS y el grado de disfunción endotelial.

Si bien se reconoce al tejido adiposo como fuente de inflamación, se desconocen los mecanismos que inician y mantienen esa inflamación. Se ha propuesto que la infiltración tisular por macrófagos podría deberse a la hipoxia secundaria a los episodios de apnea.

El estudio del endotelio venoso no alcanza para identificar los mecanismos del aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular que acompaña a la obesidad y la AOS. Los factores locales biomecánicos deben desempeñar un papel importante en el aumento de la susceptibilidad regional a la aterosclerosis; es por ello que se requeriría biopsias endoteliales arteriales, aunque las células sufren modificaciones fenotípicas al ser pasadas a un medio de cultivo *in vitro*.

Conclusiones

En pacientes obesos, la causa de la disfunción, inflamación y estrés oxidativo endoteliales aumentados parece corresponder más a la AOS que a la propia obesidad. Una correcta evaluación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes obesos debe incluir la pesquisa de este síndrome. Por otro lado, la reversibilidad de la inflamación vascular con el tratamiento eficaz subraya la importancia de su detección.

3 - Las Variaciones en la Enfermedad Cardiovascular Actual y el Riesgo Futuro de acuerdo con la Clasificación del Síndrome Metabólico en el Estudio REGARDS (Reason for Geographic And Racial Differences in Stroke)

Brown T, Voeks J, Bittner V, Safford M

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, EE.UU.

[Variations in Prevalent Cardiovascular Disease and Future Risk by Metabolic Syndrome Classification in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study]

American Heart Journal 159(3):385-391, Mar 2010

Tanto la definición del ATP III como la propuesta por la IDF permiten la identificación de pacientes con síndrome metabólico con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular presente o futura.

El síndrome metabólico (SM) es una enfermedad de elevada prevalencia en Estados Unidos y se correlaciona con un mayor riesgo cardiovascular. Si bien los criterios propuestos por el *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III)* son los más utilizados, la *International Diabetes Federation (IDF)* propuso la modificación de estos parámetros. Estos cambios se asociaron con una mayor identificación de sujetos afectados, aunque no se ha definido si los sujetos con diagnóstico de SM en función de los criterios de la IDF tienen un mayor riesgo cardiovascular. Se dispone de estudios con escaso número de pacientes llevados a cabo en poblaciones asiáticas y europeas. En este contexto, los expertos se propusieron la realización de un ensayo para comparar los criterios propuestos tanto por el ATP III como por la IDF en los participantes del estudio REGARDS.

Métodos

El ensayo REGARDS (*Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke*) fue un estudio poblacional en el cual participaron 30 228 adultos de al menos 45 años, de los cuales el 42% eran afroamericanos. La proporción de mujeres se calculó en un 55%. El objetivo principal del estudio consistía en reconocer las diferencias regionales y raciales en relación con los accidentes cerebrovasculares.

En el presente análisis, se incluyeron los datos de los 22 719 sujetos con información completa vinculada con el SM. Se consideró el diagnóstico de la enfermedad para las normativas del ATP III ante la presencia de 3 de los criterios establecidos (incremento de la circunferencia de cintura mayor de 40 pulgadas (102 cm) en los varones o 35 pulgadas (88 cm) en las mujeres, hipertrigliceridemia, niveles bajos de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDLc], hipertensión arterial o hiperglucemia). Se definió al SM sobre la base de las recomendaciones de la IDF ante el hallazgo de una circunferencia de cintura mayor de 37 pulgadas (94 cm) en los varones o de 31.5 pulgadas (80 cm) en las mujeres, junto con 2 de los restantes criterios formulados por el ATP III. De este modo, se clasificó a los pacientes en 4 categorías: sujetos sin SM y enfermos con diagnóstico de la enfermedad, por los criterios del ATP III, de la IDF o por ambos sistemas de identificación.

Se evaluó la asociación entre estas categorías y la prevalencia de enfermedad cardiovascular (ECV) mediante

modelos de regresión en los cuales se incluyeron parámetros demográficos (edad, raza, sexo, región geográfica), educativos, económicos y conductuales (tabaquismo, consumo de alcohol, actividad física). Se efectuó además un análisis diferencial de los sujetos con diagnóstico de diabetes.

Resultados

De los 22 719 participantes incluidos, el 47% (n = 10 785) cumplían con los criterios de al menos una de las definiciones propuestas de SM. En este subgrupo de pacientes, el 79% (n = 8 571) reunían parámetros para ambas propuestas, el 14% (n = 1 528) correspondían a casos definidos sólo por los parámetros de la IDF y en el 6% restante (n = 686) el diagnóstico podía efectuarse mediante los criterios del ATP III.

Los expertos afirman que las personas que sólo cumplían con las normativas de diagnóstico propuestas por la IDF tenían una mayor probabilidad de ser afroamericanos, de sexo femenino, con un mayor nivel educativo y con menor incidencia de tabaquismo. Por otra parte, este subgrupo de participantes se caracterizaba por mayores niveles de obesidad, si bien la media de los niveles de glucemia y triglicéridos era menor y las concentraciones de HDLc resultaban más elevadas. En consecuencia, una menor proporción de enfermos con criterios de SM de acuerdo con la IDF presentaban niveles bajos de HDLc, triglicéridos elevados, hipertensión arterial o hiperglucemia en comparación con los pacientes con diagnóstico de SM en función de los criterios del ATP III.

Por otra parte, mencionan que el 22% de los participantes del estudio tenían antecedentes de ECV. Sin embargo, esta prevalencia variaba de manera significativa en los distintos subgrupos. Así, sólo el 17% de los individuos sin SM padecían ECV, en comparación con el 32%, el 25% y el 27% de los pacientes con SM en función de los criterios del ATP III, la IDF o ambos, en orden respectivo. Los expertos destacan que los sujetos con SM, de manera independiente de la definición utilizada, se caracterizaron por una mayor probabilidad de referir la presencia de ECV. Al considerar a los pacientes con SM pero sin diabetes, se verificó una mayor prevalencia de ECV en comparación con los individuos sin SM, aunque la magnitud de esta probabilidad fue menor que en el total de la población (diabéticos y no diabéticos).

En otro orden, los investigadores manifiestan que los pacientes con SM que sólo cumplían los criterios del ATP III presentaban una mayor probabilidad de identificarse a sí mismos como enfermos cardiovasculares en comparación con los sujetos con SM definido por la IDF (*odds ratio* [OR] ajustado = 1.22). Cuando se excluyó a los pacientes diabéticos, esta diferencia fue menor y no alcanzó un nivel de significación estadística (OR ajustado = 1.12).

Asimismo, se llevó a cabo una estimación del riesgo futuro de ECV mediante el cálculo del puntaje de Framingham. Según señalan los expertos, el 34% los sujetos que sólo cumplían con la definición de SM del ATP III presentaban un riesgo definido por esta escala superior al 20% en un período de 10 años. Por el contrario, la proporción fue del 13% entre aquellos participantes en quienes el diagnóstico de SM se efectuó exclusivamente por los criterios de la IDF, si bien la probabilidad duplicaba a la de los individuos sin SM. Se agrega que los sujetos con SM sin diabetes presentaban un mayor riesgo de ECV estimado por la puntuación de Framingham, de modo independiente de la definición elegida de la enfermedad.

Discusión

Los autores aseguran que los pacientes con SM definido mediante los criterios del ATP III presentaron una mayor prevalencia de ECV. Asimismo, en este subgrupo de enfermos se describió un mayor riesgo cardiovascular futuro estimado por el sistema de puntuación de Framingham. De todos modos, los sujetos con SM definido por medio de los criterios de la IDF se caracterizaron por una mayor prevalencia y un mayor riesgo futuro de ECV en comparación con los individuos sin SM. En consecuencia, consideran que, en la población estadounidense, los criterios de la IDF permiten identificar a aquellas personas con un mayor riesgo de ECV presente o futura.

En distintas investigaciones se ha descrito que las normativas de la IDF se asocian con una mayor identificación de los sujetos con SM, si bien se postuló que estos individuos tenían el mismo riesgo cardiovascular que aquellos con diagnóstico de SM según los criterios del ATP III. En estudios europeos y asiáticos, los enfermos con SM diagnosticado de manera exclusiva mediante los parámetros de la IDF no parecen caracterizarse por un mayor riesgo cardiovascular en comparación con las personas sin SM. A diferencia de los estudios realizados en esos grupos poblacionales, en el presente análisis se observó que los pacientes con SM diagnosticado de modo exclusivo por medio de los criterios de la IDF presentaban una mayor probabilidad de ECV presente y futura cuando se los comparó con los sujetos sin SM. Estos individuos constituyen una proporción relevante, ya que el 14% de los participantes con SM sólo cumplían con los criterios sugeridos por la IDF.

Los investigadores advierten que estos resultados se asocian con importantes repercusiones clínicas, ya que incluso los individuos no diabéticos con SM (de acuerdo con los criterios de la IDF) presentaban un incremento significativo en el riesgo de ECV presente y futura, en comparación con las personas sin SM. Se presume la existencia de un proceso continuo en el cual los sujetos sin SM presentan el menor riesgo, con elevación progresiva de la probabilidad de ECV en los pacientes con SM según los criterios de la IDF, hasta alcanzar niveles máximos en los individuos con diagnóstico de SM en función de los parámetros del ATP III. Si bien los pacientes con SM de acuerdo con los criterios del IDF presentaban una menor prevalencia de factores de riesgo convencionales, eran en general más obesos que los sujetos sin SM. Por lo tanto, los cambios terapéuticos en el estilo de vida podrían resultar de mayor relevancia que los tratamientos farmacológicos en este grupo de enfermos.

Conclusiones

Los expertos aseguran que existen diferencias importantes en la aplicación de los criterios de definición del SM propuestos por la IDF y el ATP III en Estados Unidos. Hacen énfasis en que los sujetos con SM definido de forma exclusiva por los parámetros del ATP III se caracterizan por un mayor riesgo cardiovascular y podrían ser candidatos a intervenciones más intensivas. A diferencia de lo señalado en otras publicaciones, concluyen que los criterios de la IDF permiten la identificación de una proporción relevante de individuos de riesgo cardiovascular que podrían beneficiarse con la modificación de los factores predisponentes.

4 - Presión Sanguínea y Calcificación Vascular

Jensky N, Criqui M, Allison M y colaboradores

University of California San Diego, La Jolla, EE.UU.

[Blood Pressure and Vascular Calcification]

Hypertension 55(4):990-997, Abr 2010

Se demuestra la asociación entre el aumento de los valores de presión arterial y la presencia de calcificaciones arteriales en los lechos vasculares centrales y periféricos, más fuerte en pacientes mayores de 60 años.

La elevación de la presión arterial (PA) es un factor predictor independiente de la aparición de enfermedad cardiovascular. Se estima que la rigidez de la pared aórtica está relacionada con la presión de pulso (PP), debido a que representa una sobrecarga para el ventrículo izquierdo. Por esta razón, la PP contribuye de manera relevante a la fisiopatología de la enfermedad coronaria.

Por su parte, el calcio se deposita tempranamente en las placas ateroscleróticas y se puede emplear como un marcador de aterosclerosis. La tomografía computarizada (TC) por haz de electrones permite obtener, en forma no invasiva, imágenes que detectan la presencia de placas ateroscleróticas calcificadas en distintos lechos vasculares y, entre ellos, el lecho coronario predice futuros eventos cardíacos.

Debido a que la hipertensión arterial (HTA) es un factor asociado con la aparición de calcificaciones ateroscleróticas, el objetivo de este estudio fue determinar cuál de las medidas de la PA (sistólica [PAS], diastólica [PAD], media [PAM]), PP, HTA e hipertensión sistólica sola [HSS]) están vinculadas con la aparición de calcificaciones arteriales en 6 lechos vasculares diferentes: carótidas, coronarias, subclavias, aorta torácica, aorta abdominal e ilíacas.

Materiales y métodos

Se reclutaron 9 510 sujetos asintomáticos (42.5% eran mujeres) que concurren espontáneamente o fueron derivados al servicio de medicina preventiva de un hospital universitario de California, con el objeto de realizar un control de rutina de salud. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria. Se les realizó una TC de corazón y en 6 456 casos, un examen desde la base del cráneo hasta la sínfisis púbica. También se calculó el puntaje de calcio mediante el método de Agatston. Luego de un descanso de 5 minutos, se midió la PA en todos los sujetos mediante un protocolo estandarizado.

El análisis estadístico se efectuó mediante las pruebas de la t y χ^2 . Para evaluar el contenido de calcio de cada lecho vascular se empleó un análisis multivariado de regresión lineal. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

La media de edad de los participantes fue de 58 ± 11.4 años y el índice de masa corporal medio, de 27.1 ± 4.5 kg/m². La prevalencia de aparición de calcificaciones vasculares en las arterias carótidas, coronarias, subclavias, aorta torácica, aorta abdominal e ilíacas fue de 31.9%, 57.2%, 31.7%, 37.0%, 54.3% y 48.8%, respectivamente. En los análisis multivariados se halló que los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, la PP y la PAS se asociaron en forma

significativa con la calcificación en todos los lechos vasculares excepto en las arterias ilíacas y las subclavias. La asociación más fuerte fue con la PP. Cuando los pacientes fueron divididos en dos grupos por edades, en menores y mayores de 60 años, se halló que las asociaciones descritas fueron más fuertes en los participantes mayores de 60 años. La presencia de calcificaciones se asoció en forma más fuerte con la HSS que con la HTA.

Discusión

Los autores destacan que el presente estudio fue el único que analizó la relación entre las múltiples medidas de la PA y la aparición de calcificaciones en los distintos lechos vasculares. En otro trabajo se había demostrado que la aterosclerosis de los lechos extracoronarios puede ayudar a identificar a los individuos en los que puede aparecer enfermedad coronaria. No obstante, en este trabajo se halló que la PAS y la PP se asocian significativamente con la aparición de calcificaciones en todos los lechos vasculares y, además, se corresponden con las magnitudes más amplias de asociación en la aorta torácica. La HSS posee el mayor grado de asociación con las calcificaciones de la aorta torácica y las arterias coronarias en comparación con el diagnóstico de HTA.

Está demostrado que las diferentes mediciones de la PA pueden ser factores predictores de las calcificaciones de las arterias coronarias en forma dependiente de la edad y, asimismo, que la PAS, la PAD, la PAM, y la PP se comportan del mismo modo respecto del riesgo de presentar enfermedad cardiovascular. En este contexto, los investigadores señalan que, con el aumento de la edad, disminuye la distensibilidad arterial y se incrementa su rigidez, lo que aumenta la PAS, disminuye la PAD y amplía el intervalo de la PP. En este trabajo, los valores de PAS y PP se encontraban aumentados en los sujetos mayores de 60 años y, además, se halló que más sujetos presentaban HSS. Estos hallazgos son compatibles con los del *Rochester Family Heart Study*. En el grupo de sujetos menores de 60 años, las calcificaciones están más asociadas con la HTA en comparación con la HSS, en tanto que ambas son más variables en las mujeres. En opinión de los autores, estos resultados sugieren la importancia del incremento de la PP y la HSS con la edad, en particular en la sexta y séptima décadas de la vida.

En este trabajo, señalan los investigadores, observaron que la PP se asocia en forma significativa con la calcificación vascular de los lechos vasculares no coronarios, excepto los más periféricos (subclavias e ilíacas), y que esta relación es más fuerte respecto de la PAS y la PAD. Destacan que la HSS eleva la PP como manifestación del aumento de la rigidez vascular, que constituye un importante factor predictor de enfermedad cardiovascular. También hallaron que estos valores están fuertemente asociados con los niveles de calcio de la aorta torácica y que la magnitud de este vínculo difiere significativamente con la edad. En los sujetos ancianos, la HSS está relacionada con la rigidez aórtica y con la menor amplificación de la PP. Estos datos apoyan la importancia del aporte de la PP y la HSS en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en este grupo de edad. Así, aclaran que los sujetos con HSS tienen mayor riesgo de presentar accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica e



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

insuficiencia cardíaca congestiva. La prevalencia de HSS aumenta con la edad, del mismo modo que su asociación con la calcificación y la rigidez de la aorta. En animales de experimentación y en seres humanos se ha demostrado que la calcificación aórtica puede desempeñar un papel relevante en la aparición de HSS; no obstante, no hay estudios prospectivos, efectuados en seres humanos, que aclaren la relación entre la calcificación y la HSS para conocer si la HTA promueve la calcificación o si ésta, por el contrario, promueve la rigidez y el consiguiente aumento de la PAS y de la PP.

Los autores destacan que la fuerza de este trabajo radica en el volumen de la muestra, el uso de las distintas medidas de la PA y la exploración de diferentes lechos vasculares. Sin embargo, advierten que tal vez los resultados no puedan extrapolarse a la población general, ya que los participantes fueron autoseleccionados. Sin embargo, el valor del cálculo de la escala de riesgo de Framingham fue similar al del presente estudio. Las diferencias mínimas en este trabajo resultaron estadísticamente significativas, probablemente debido al volumen de la muestra; no obstante, los autores señalan que esto puede no ser clínicamente relevante. También agregan otra limitación potencial, la TAC no puede precisar si el depósito cálcico aparece en la capa íntima o en la media. La calcificación de la íntima se asocia con aterosclerosis y eventos cardiovasculares; en cambio, la calcificación de la capa media (esclerosis de Mönckeberg) se vincula con alteraciones metabólicas como la diabetes y suele comprometer el riñón. Los autores consideran que es poco probable que hayan clasificado mal a los pacientes, ya que pocos presentaban diabetes, y tampoco hallaron en otros trabajos una relación entre la calcificación vascular y la función renal.

Conclusiones

Los autores concluyen que demostraron que las diferentes medidas de la PA están asociadas con la aparición de calcificaciones en múltiples lechos vasculares, y que varía con la edad. Además, destacan las diferencias entre los lechos distales y los centrales; de esta manera, la PP, la PAS y la HSS están fuertemente asociadas con la calcificación de la aorta torácica. Desde la perspectiva de la PA, los lechos vasculares parecen comportarse de modo diferente. También aclaran que no hallaron diferencias significativas luego de ajustar estos resultados con los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, lo que implica que la calcificación aparecida es específica de cada lecho. Los resultados presentados destacan la importancia de valorar la PP y la HSS en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Además, agregan que sus hallazgos pueden emplearse para mejorar los protocolos de diagnóstico de aterosclerosis y en la prevención de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113516

5 - Medición de la Presión Arterial en el Consultorio: Reconocimiento del Problema y Propuesta de Soluciones

Myers M, Godwin M, Kaczorowski J y colaboradores

Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canadá; Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canadá; University of British Columbia, Vancouver, Canadá

[Measurement of Blood Pressure in the Office: Recognizing the Problem and Proposing the Solution]

Hypertension 55(2):195-200, Feb 2010

El registro automatizado de la presión arterial en el consultorio permite mejorar la calidad sobre el control manual convencional, ya que prácticamente elimina el efecto del guardapolvo blanco y se correlaciona con los valores medios de la presión arterial ambulatoria en vigilia.

A lo largo de varias décadas se efectuaron estudios poblacionales para determinar los valores normales de presión arterial (PA) medida en el consultorio, entre los que se incluyen los estudios de la *Actuarial Society of America*, *Framingham*, *Western Electric Company*, *Kaiser Permanente* y el *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Sobre la base de los datos recopilados, se estableció que el valor de la PA de 140/90 mm Hg medido en el consultorio médico representaba el umbral entre los valores normales y la hipertensión arterial (HTA).

La HTA no se define por cifras de 140/90 en el «mundo real»

La «HTA de guardapolvo blanco» es uno de los grandes inconvenientes de la determinación de la PA en el consultorio. Por este motivo, muchas recomendaciones sugieren el control y el registro ambulatorios de la PA de 24 horas, tanto para establecer el diagnóstico de HTA como para llevar a cabo el control evolutivo del tratamiento, ya que se ha demostrado que estas dos técnicas son mejores predictores de eventos cardiovasculares.

Los resultados de los ensayos clínicos han permitido establecer una correlación entre los valores medidos en el consultorio y los ambulatorios; así, las cifras de 140/90 mm Hg en el consultorio se correlacionarían con cifras ambulatorias de 135/85 mm Hg. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no pueden equipararse las determinaciones efectuadas por profesionales en el contexto de un ensayo clínico, que respetan las normas para la medición de la PA adecuada, con aquellas realizadas por médicos, enfermeras u otros profesionales de la salud en la práctica clínica cotidiana.

Comparación entre el control de la PA ocasional y el realizado sobre la base de las normas de calidad de la investigación clínica

En un estudio clínico en el que se reclutaron pacientes controlados por médicos de cabecera, se comprobó que la media de los registros manuales en consultorio fueron superiores a las que este mismo profesional registró para el ingreso de sus pacientes al ensayo (146/87 mm Hg contra 140/83 mm Hg), mientras que las mediciones basadas en las normas de calidad realizadas por la enfermera involucrada en la investigación mostró valores aún menores (137/78 mm Hg). Estas diferencias podrían tener impacto en la detección del daño de órganos secundario a la HTA. El grado de hipertrofia ventricular izquierda en este estudio se

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

correlacionó significativamente con la media de PA sistólica ambulatoria y con las determinaciones realizadas por la enfermera y por el médico que participaron del estudio clínico, pero no con aquellas efectuadas por el médico de cabecera dentro de la práctica clínica habitual.

En un estudio se evaluaron los registros de 611 sujetos derivados para realizar monitoreo de la PA de 24 horas. Los valores medios ambulatorios de la PA en vigilia fueron 22/13 mm Hg menores que los obtenidos por los médicos de cabecera. En otro ensayo similar, se solicitó a los médicos de cabecera que proporcionaran el último registro de PA de sus pacientes en el consultorio cuando era referidos para realizar monitoreo de la PA de 24 horas; antes del estudio, un técnico realizaba dos mediciones de la presión. Se comprobó que las cifras de la PA tomadas por el propio médico eran significativamente mayores que las registradas por el técnico. Los hallazgos de estos dos estudios podrían señalar que esa población de pacientes eran derivados para realizar un monitoreo continuo de la PA por la presunción de HTA de guardapolvo blanco, aunque otros estudios en los que los pacientes habían sido recientemente diagnosticados como hipertensos y enviados a realizar monitoreo ambulatorio como parte de la rutina diagnóstica, hallaron resultados similares. En conclusión, los valores de la PA medidos en la consulta habitual son generalmente mayores que aquellos obtenidos en el marco de la investigación clínica; un valor de 140/90 mm Hg en este último caso equivaldría a uno de 150/95 mm Hg en el consultorio del médico de cabecera.

Control manual de la PA en el consultorio frente a la PA media ambulatoria en vigilia

El análisis comparativo de grandes series de pacientes ha permitido equiparar una PA medida en el consultorio de 140/90 mm Hg con una ambulatoria en vigilia media de 135/85 mm Hg. Se llevaron a cabo diversos estudios para comparar los valores obtenidos en el consultorio con los ambulatorios; en uno de ellos se comprobó una diferencia significativa entre la media de los primeros (151/83 mm Hg) y los segundos (142/80 mm Hg). En otro estudio de gran magnitud, la media de los registros en consultorio fue de 164/96 mm Hg, mientras que los registros medios ambulatorios fueron de 140/90 mm Hg. Un tercer ensayo evaluó los valores de la PA de sujetos derivados para realizar un monitoreo continuo de este parámetro de 24 horas. En este caso, los valores medidos por sus médicos de cabecera fueron significativamente mayores (152/87 mm Hg) que los valores medios ambulatorios en vigilia (134/77 mm Hg); este grupo fue evaluado por una persona involucrada en la investigación clínica, con valores medios de 140/80 mm Hg. Estos estudios muestran que la diferencia media entre los valores de la PA en el consultorio y ambulatorios se encuentra en el orden de 10/5 mm Hg, lo que llevaría a establecer cifras < 150/95 mm Hg como el valor umbral de la PA normal en el «mundo real».

Control automatizado de la PA en el consultorio

En la actualidad es posible realizar determinaciones de la PA en el consultorio por medio de dispositivos automatizados que equiparen los valores de la PA ambulatoria media en vigilia, como lo han demostrado varios ensayos clínicos. En un caso, la PA media ambulatoria fue de 142/80 mm Hg y la obtenida por el promedio de 5 determinaciones con el dispositivo automatizado BpTRU fue de 140/80 mm Hg, mientras que en otro estudio los valores fueron de 134/77 mm Hg y 132/75 mm Hg, respectivamente. En ambos

casos se demostró una mayor correlación entre estas dos mediciones de la PA y una menor correlación con los valores obtenidos por medición manual en el consultorio. Las recomendaciones actuales indican la realización de un monitoreo de 24 horas de la PA para identificar a los pacientes con HTA de guardapolvo blanco, ya que mientras los valores manuales en consultorio presentan una media de incremento de 14.4 mm Hg para la PA sistólica y de 8.3 mm Hg para la PA diastólica, los registros automatizados muestran un mínimo decremento, de -2.8 y -1.1 mm Hg, respectivamente.

Dispositivos disponibles para la medición automatizada

El dispositivo BpTRU permite reducir el efecto del guardapolvo blanco, ya que el registro se lleva a cabo mientras el paciente se encuentra solo en una habitación. El operador realiza una primera medición para verificar el funcionamiento, que es descartada, y luego el sistema efectúa 5 registros con una diferencia de 1 o 2 minutos entre cada uno de ellos. Un estudio detectó una diferencia significativa entre las medias de dos determinaciones manuales (162/85) y la inicial con el BpTRU (163/86) con las siguientes 5 automatizadas (142/80). Una medición manual posterior mostró un resultado de 157/88 mm Hg.

No se han demostrado diferencias en las lecturas realizadas con intervalos de 1 o de 2 minutos, por lo que los autores prefieren mantener un intervalo entre lecturas de 1 minuto con el fin de reducir el tiempo de estudio, tanto para los profesionales como para los pacientes. Además, los valores obtenidos con el registro automatizado en el consultorio son similares a las medias de la PA en vigilia con el registro ambulatorio continuo, por lo que la primera opción parece ser útil para tener un registro fidedigno de la PA del paciente con un método sencillo que elimina el efecto del guardapolvo blanco.

Hay otros dos dispositivos disponibles para la medición automatizada. El Omron HEM 907, que no permite el registro con el paciente en reposo a solas, a diferencia del mencionado previamente, y el Microlife WatchBP Office, del cual se tiene poca experiencia clínica ya que se trata de un dispositivo nuevo, aunque un estudio demostró una fuerte correlación entre los registros obtenidos con este aparato y las medias ambulatorias de la PA en vigilia.

Hay varios factores que favorecen la medición de la PA con el paciente a solas en un consultorio. En primer lugar, la presencia del profesional tiende a generar ansiedad en los individuos y la conversación incrementa la PA. Se ha demostrado que el ingreso de un profesional en la habitación genera un aumento de la PA; cuando éste se retira, la PA desciende, y el 75% de este descenso se produce en menos de 2 minutos.

El futuro de la determinación automatizada de la PA en el consultorio

El procedimiento automatizado permite eliminar el efecto del guardapolvo blanco y se correlaciona con los valores de PA ambulatoria media en vigilia. En pacientes bajo medicación antihipertensiva, permite un mejor control y reduce el riesgo de sobretratamiento. Hay un algoritmo para la inclusión del registro automatizado de la PA como alternativa a la medición manual para el diagnóstico de HTA, que se encuentra bajo consideración para incorporarse a la próxima actualización de las normativas del *Canadian Hypertension Education Program*. Sobre la base de las mediciones automatizadas, separa tres categorías: con cifras

< 130/80 mm Hg los pacientes continúan en seguimiento; entre 130 y 139 mm Hg de PA sistólica y 80 a 89 mm Hg de PA diastólica se indica control manual ambulatorio durante 7 días o monitoreo ambulatorio de 24 horas; con cifras \geq 140/90 mm Hg se establece el diagnóstico de HTA.

Conclusiones

Las determinaciones de la PA realizadas en la práctica clínica habitual muestran valores 10/5 mm Hg superiores a las efectuadas en forma manual en el contexto de una investigación, por lo que el valor umbral para el diagnóstico de HTA en el consultorio con técnica manual debería situarse en 150/95 mm Hg. Las alternativas para mejorar la calidad de estos registros incluyeron la medición ambulatoria de la PA y el monitoreo ambulatorio de 24 horas, aunque actualmente se suma la alternativa de la medición automatizada en el consultorio. Este procedimiento prácticamente elimina el efecto del guardapolvo blanco y arroja resultados equiparables a las medias de la PA ambulatoria en vigilia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113527

6 - Aumento de los Niveles de la 25-Hidroxivitamina D y de la 1,25-Dihidroxivitamina D después del Tratamiento con Rosuvastatina: ¿Un Nuevo Efecto Pleiotrópico de las Estatinas?

Yavuz B, Ertugrul D, Tatal E y colaboradores

Kecioren Teaching and Research Hospital, Ankara, Turquía

(Increased Levels of 25 Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D after Rosuvastatin Treatment: A Novel Pleiotropic Effect of Statins?)

Cardiovascular Drugs and Therapy 23(4):295-299, Ago 2009

La administración de rosuvastatina durante 8 semanas se asocia con un aumento de la concentración de la 25-hidroxivitamina D y de la 1,25-dihidroxivitamina D, un efecto que podría ser muy beneficioso en los sujetos con enfermedad coronaria.

Los niveles bajos de la vitamina D elevan el riesgo de infarto de miocardio, aun después de haber considerado los factores clásicos que se asocian con la enfermedad coronaria. Diversos estudios revelaron que la exposición a la luz solar ejerce un efecto protector sobre la aparición de enfermedad coronaria; el beneficio obedecería a la mayor producción de 25-hidroxivitamina D. Por su parte, añaden los expertos, los únicos alimentos que se asocian con un efecto protector contra la enfermedad coronaria son los aceites de pescado y los pescados grasos, ricos en vitamina D.

Numerosos trabajos de prevención primaria y secundaria revelaron que las estatinas son seguras, eficaces y que se asocian con un descenso significativo de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con hipercolesterolemia. Sin embargo, el beneficio asociado con las estatinas no sería enteramente atribuible a su acción sobre el colesterol; de hecho, estos fármacos ejercen múltiples efectos favorables en otros sistemas. Una de las

acciones pleiotrópicas de las estatinas estaría relacionada con el metabolismo de la vitamina D.

Los expertos recuerdan que en los tejidos de los mamíferos, el 7-deshidrocolesterol (7-DHC) es el precursor directo del colesterol y de la vitamina D; por lo tanto, es posible que las estatinas actúen sobre el metabolismo del colesterol y de la vitamina D. Es por ello que en el presente trabajo se analizaron los efectos de la rosuvastatina sobre el metabolismo de la vitamina D.

Métodos

La investigación tuvo un diseño prospectivo y se llevó a cabo en Ankara, Turquía, entre noviembre de 2007 y marzo de 2008, en coincidencia con el período invernal y de mínima exposición a la radiación UV, con la finalidad de reducir las posibles variaciones estacionales en los niveles de vitamina D. Fueron evaluados 91 pacientes con hiperlipidemia definida según el criterio del NCEP (*National Cholesterol Education Program*), es decir, aquellos con una concentración de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) de más de 100 mg/dl después de haber cumplido durante 6 semanas la recomendación dietaria del citado programa. Los participantes no habían recibido con anterioridad fármacos hipolipemiantes.

Todos los pacientes fueron sometidos a un examen físico y estudios de laboratorio. Se excluyeron los individuos que consumían más de 20 g de alcohol por día, los sujetos con neoplasias y aquellos con hipercalcemia, hipocalcemia e hiperparatiroidismo. Tampoco se incluyeron los enfermos que recibieran antes o de la rosuvastatina o después de ésta drogas que modificaran el metabolismo del calcio o del fosfato.

Todos los participantes recibieron rosuvastatina en el contexto de la prevención primaria o secundaria de la enfermedad coronaria. El tratamiento consistió en 10 o 20 mg diarios según los niveles basales de colesterol total (CT) y de triglicéridos (TG), y según el índice de riesgo cardiovascular. Al inicio y a las 8 semanas de terapia se evaluaron los parámetros lipídicos, los niveles de la 25-hidroxivitamina D, de la 1,25-dihidroxivitamina D, la funcionalidad hepática y renal, y los niveles de electrolitos y de fosfatasa alcalina ósea.

Para la determinación del CT, de los TG, del LDLc, del colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), de la gamma glutamiltransferasa, de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa se utilizaron métodos enzimáticos. La concentración de creatinina en suero se valoró con el método de Jaffe. Los niveles de vitamina D, osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea se determinaron con equipos comerciales de radioinmunoanálisis.

El análisis estadístico incluyó pruebas de Kolmogorov-Smirnov, t y de Wilcoxon. Las correlaciones se evaluaron con análisis de Pearson y de Spearman.

Resultados

Ninguno de los 91 sujetos tratados abandonó prematuramente el protocolo por efectos adversos. La edad promedio de los participantes fue de 59.9 años; el 60% eran de sexo masculino; 17 eran diabéticos y 43 presentaban hipertensión sistémica.

Luego de 8 semanas de tratamiento con rosuvastatina, la concentración promedio del CT descendió de 244 a 164 mg/dl ($p < 0.001$), mientras que el LDLc disminuyó de 174 a 100 mg/dl ($p < 0.001$). Los TG bajaron de 168 a 135 mg/l en

promedio ($p < 0.001$). En cambio, la concentración del HDLc no se modificó en forma significativa.

Luego de la terapia con rosuvastatina se constató un aumento significativo de la 25-hidroxivitamina D, de 14 a 36.3 ng/ml ($p < 0.001$), y de la 1,25 dihidroxivitamina D, que pasó de 22.9 a 26.6 pg/ml ($p = 0.023$). Por el contrario, la fosfatasa alcalina ósea descendió de 17.7 a 9.5 u/l ($p < 0.001$). No se registraron modificaciones importantes en los niveles de la osteocalcina, del calcio y del fosfato.

Discusión

Los hallazgos de la presente investigación demuestran por primera vez el efecto de la rosuvastatina sobre el metabolismo de la vitamina D: después de 8 semanas de tratamiento se registró un aumento de la concentración de 25-hidroxivitamina D y de 1,25-dihidroxivitamina D.

Algunos estudios anteriores en pacientes con hipercolesterolemia familiar revelaron resultados similares con la lovastatina y con la simvastatina, señalan los autores. Por su parte, una investigación en sujetos con enfermedad cardíaca isquémica demostró un aumento sustancial de la concentración de la vitamina D después del tratamiento con atorvastatina. Luego de la terapia, el porcentaje de enfermos con deficiencia vitamínica se redujo en forma significativa.

Existen numerosos indicios que sugieren que las estatinas ejercen efectos no vinculados con el descenso del LDLc; estas acciones independientes del colesterol o acciones pleiotrópicas se han observado con diversas estatinas, agregan los investigadores. Además, dichos agentes se han asociado con efectos beneficiosos en varias enfermedades, y estos efectos no parecen relacionarse con la acción sobre el colesterol sérico.

Los hallazgos de un trabajo reciente sugieren que la concentración de la 25-hidroxivitamina D por debajo de 17.8 ng/ml se asocia en forma independiente con la mortalidad por cualquier causa. En otro estudio, los hombres con niveles séricos de 30 ng/ml o más altos tuvieron alrededor de la mitad del riesgo de presentar infarto de miocardio, independientemente de la presencia de otros factores tradicionales de riesgo cardiovascular.

Los resultados de la presente investigación confirman el aumento de la vitamina D luego de la terapia con rosuvastatina, un probable efecto pleiotrópico del fármaco. De este modo, añaden los expertos, es posible que los beneficios clínicos asociados con el tratamiento con estatinas se relacionen, al menos en parte, con el aumento de la vitamina D. Un metanálisis reveló una menor incidencia de fracturas de cadera, una mejoría de la densidad mineral ósea de la cadera y una disminución de los niveles de la fosfatasa alcalina ósea en asociación con la terapia con estatinas. La disminución del riesgo de fracturas probablemente obedezca al efecto de estos agentes sobre la concentración de la 25-hidroxivitamina D. No obstante, señalan los autores, los trabajos que se realizaron luego del metanálisis mostraron resultados contradictorios: en algunos se observó un aumento de la densidad mineral ósea después de la terapia con estatinas, mientras que en otros no se confirmó este beneficio.

En un estudio aleatorizado, el tratamiento con simvastatina en dosis de 80 mg se asoció con una reducción de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina ósea, un fenómeno que sugiere que el menor recambio óseo podría estar vinculado con la magnitud de la inhibición de la HMG-CoA reductasa. En el trabajo actual se constató una

disminución de la fosfatasa alcalina ósea luego del tratamiento con rosuvastatina, una estatina con mayor actividad; los niveles de la osteocalcina, en cambio, no se modificaron.

Los autores recuerdan que las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa y, por ende, la síntesis del 7-DHC, el precursor directo del colesterol y de la vitamina D. El aumento de la 25-hidroxivitamina D y de la 1,25-dihidroxivitamina D se considera paradójico, y los autores reconocen que no pueden proporcionar ninguna explicación al respecto, por el momento. Se necesitan más estudios para comprender los mecanismos que participan en estos hallazgos.

Conclusión

En el presente estudio se constató un aumento de la concentración de la 25-hidroxivitamina D y de la 1,25 dihidroxivitamina D en asociación con el tratamiento con rosuvastatina. La modificación podría ser clínicamente relevante en términos de la reducción de la mortalidad en los pacientes con enfermedad coronaria. Es de esperar que los estudios futuros *in vivo* e *in vitro* ayuden a conocer los factores involucrados en la relación entre las estatinas y el metabolismo de la vitamina D, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113688

7 - Las Proyecciones a Futuro del Efecto de la Reducción de la Ingesta de Sal en la Enfermedad Cardiovascular

Bibbins-Domingo K, Chertow G, Goldman L

University of California, San Francisco, EE.UU.; Stanford University School of Medicine, Palo Alto, EE.UU.; Columbia University, Nueva York, EE.UU.

[Projected Effect of Dietary Salt Reductions on Future Cardiovascular Disease]

New England Journal of Medicine 362(7):590-599, Feb 2010

Una reducción modesta de la ingesta de sal podría generar beneficios sustanciales en la salud de la población norteamericana mediante la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad global, además de disminuir los costos.

A pesar de las recomendaciones de instituciones estatales y organismos de salud, los norteamericanos consumen mucha sal. Se recomienda una ingesta máxima de 5.8 g diarios de sal (2 300 mg de sodio) para la población general y de 3.7 g diarios para las personas mayores de 40 años, la población de raza negra o los sujetos hipertensos. A pesar de estas recomendaciones, se estima que entre 2005 y 2006 el consumo promedio de sal fue de 10.4 g/día en los hombres y de 7.3 g/día en las mujeres.

Existen abundantes pruebas de que la reducción de la ingesta de sal disminuye la presión arterial y reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, lograr esta reducción es difícil, ya que la mayor parte de la ingesta diaria de sal no proviene de la sal agregada durante la cocción o al momento de comer, sino de los alimentos procesados. En países como Japón, el Reino Unido, Finlandia y Portugal se ha logrado reducir el consumo poblacional de sal mediante

medidas regulatorias sobre el procesamiento de los alimentos, educación y colaboración con la industria alimentaria.

En este estudio se utilizó el *Coronary Heart Disease Policy Model*, una simulación computarizada de enfermedad coronaria (EC) en adultos norteamericanos de entre 35 y 84 años, para evaluar el impacto de la reducción de la ingesta de sal en la salud de la población. También se utilizó una extensión de este modelo para evaluar la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV). Los efectos fueron estimados en distintos sectores de la población estadounidense y se compararon las proyecciones con los beneficios esperables de otras intervenciones clínicas y de salud pública en la reducción del riesgo cardiovascular. Por último, se analizó la relación entre costo y efectividad en la reducción de sal en comparación con la administración de medicación antihipertensiva.

Métodos

El *Coronary Heart Disease Policy Model* es un modelo basado en simulaciones computarizadas que evalúa la incidencia, la prevalencia, la mortalidad y los costos asociados con la EC en ciudadanos estadounidenses mayores de 35 años. Todos los datos del modelo fueron obtenidos de estadísticas nacionales, ensayos clínicos aleatorizados y estudios poblacionales. En el modelo utilizado se asumió que el efecto de la reducción de la ingesta de sal sobre la presión arterial era lineal en el intervalo de 0 a 3 g diarios. También se asumió que el efecto era mayor en la población de raza negra, en hipertensos y en personas mayores de 65 años. Se realizaron simulaciones para toda la población norteamericana y para los subgrupos de población negra y no negra. Se estimaron las reducciones anuales en la incidencia de EC, infarto agudo de miocardio, ACV y muerte por cualquier causa provocada por la disminución de la ingesta de sal. Estas estimaciones se realizaron para la población global y para distintos subgrupos definidos por edad, sexo y raza. Se proyectó el ahorro económico que provocaría esta intervención, teniendo en cuenta la asunción de que su costo es de 1 dólar por persona por año.

Resultados

Se estimó que una reducción a nivel poblacional de la ingesta de sal de 3 g/día (1 200 mg/día de sodio) reduciría la cantidad de casos anuales de EC en 60 000 a 120 000, la cantidad de casos anuales de ACV en 32 000 a 66 000 y la cantidad de casos anuales de infarto de miocardio en 54 000 a 99 000. A su vez, se producirían de 44 000 a 92 000 menos muertes por cualquier causa al año. Si se considera que la relación entre una menor ingesta de sal y la reducción del riesgo cardiovascular es lineal, incluso una disminución más moderada de 1 g diario provocaría un descenso considerable de la incidencia de enfermedad cardiovascular y de la mortalidad global. Todos los subgrupos se beneficiarían de esta intervención, aunque el efecto sería mayor en la población afroamericana. Además, el efecto beneficioso sobre la incidencia de ACV sería más notorio en las mujeres que en los hombres.

En la proyección que asume una reducción de la ingesta diaria de sal de 3 g, la disminución esperable en la tasa de eventos cardiovasculares sería de una magnitud similar o mayor que la lograda con intervenciones orientadas al tabaquismo y la obesidad, a la prevención primaria con estatinas y al tratamiento farmacológico de la hipertensión. Por ejemplo, reducir en 3 g el consumo diario de sal disminuiría la tasa de EC tanto como una disminución del

50% en el uso de tabaco o una reducción del índice de masa corporal del 5% o el uso de estatinas en la población de riesgo de EC moderado o bajo. Por otra parte, la reducción de la sal de la dieta tendría un efecto mucho mayor sobre el riesgo de ACV que cualquiera de estas intervenciones.

Con respecto a los costos, se cree que una disminución del consumo de sal diaria de 3 g generaría ahorros de entre diez mil millones y veinticuatro mil millones de dólares. Es más, aunque la reducción fuera progresiva y se alcanzara una disminución de sólo 1 g/día recién en 2019, la intervención generaría una reducción considerable del gasto público.

Discusión

A pesar de que existen múltiples pruebas que relacionan la ingesta de sal con la hipertensión y la enfermedad cardiovascular, el consumo de sal en la población norteamericana está en aumento. Esta tendencia perjudicial para la salud pública ha llevado a considerar intervenciones a nivel poblacional, lo que se ha realizado exitosamente en otros países. Los hallazgos de este estudio proveen nuevos datos que apoyan la necesidad de estas intervenciones. Se proyecta que una reducción de 3 g en la ingesta diaria de sal mejorará la salud de la población norteamericana, disminuirá las tasas de morbilidad y mortalidad y generará una reducción de los costos de salud. Es más, este efecto beneficioso sería notorio incluso con una reducción más modesta de 1 g/día de sal.

Es particularmente difícil lograr cambios del estilo de vida y se ha visto que muchos intentos de reducir la ingesta de sal a nivel individual fueron ineficaces. Sin embargo, los niveles de colesterol plasmático y el tabaquismo disminuyeron de forma considerable en la población norteamericana en los últimos años. Esta reducción probablemente esté relacionada con diversas intervenciones que se realizaron en el ámbito regulatorio, en la salud pública y a nivel individual. La hipertensión es una enfermedad de prevalencia muy alta a pesar de la existencia de una terapia farmacológica. Hay una cantidad considerable de bibliografía que relaciona el consumo de sal con una presión arterial elevada y un aumento en el riesgo cardiovascular, y varios ensayos clínicos demostraron que una dieta reducida en sal disminuye tanto la presión arterial como el riesgo de enfermedad cardiovascular. El conocimiento de que la reducción en la ingesta de sal puede ayudar a prevenir y tratar la hipertensión debería reforzar la necesidad de un cambio de los hábitos de consumo.

Los resultados de este estudio son coherentes con lo observado en otros ensayos y contribuyen a aumentar la información disponible. En primer lugar, se incluyen estadísticas actualizadas acerca de la prevalencia de hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular en la población norteamericana global e individualmente según la raza. Por otra parte, las proyecciones indican que el beneficio de la reducción del consumo de sal es similar al producido por otras intervenciones en la salud pública como el cese tabáquico, la disminución de la obesidad o la reducción en la concentración del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. La reducción de la cantidad de sal en la dieta norteamericana producirá una disminución leve pero significativa de la presión arterial de toda la población, lo que repercutirá sin lugar a dudas sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular. El esfuerzo regulatorio para disminuir el consumo de sal producirá una disminución en los costos incluso si la reducción se lograra luego de una

década. El análisis de subgrupos demostró que una reducción similar del consumo de sal produciría un beneficio más notorio en la población de raza negra, en las mujeres y en los adultos jóvenes.

Las proyecciones basadas en simulaciones están limitadas por lo incierto de los datos incorporados al modelo. Toda la información utilizada por los autores fue obtenida de ensayos clínicos, estadísticas y estudios poblacionales publicados. El modelo no tiene en cuenta los posibles beneficios logrados con la reducción de la ingesta de sal no relacionados con la disminución de la presión arterial (por ejemplo, la mejoría clínica de los pacientes con insuficiencia cardíaca o la prevención de la enfermedad renal en estadio terminal).

Conclusión

Las simulaciones computarizadas realizadas sugieren que una reducción modesta de la ingesta de sal podría generar beneficios sustanciales en la salud de la población norteamericana mediante la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad global, además de disminuir los costos. Estos hallazgos indican una necesidad urgente de realizar una intervención a nivel estatal para reducir la cantidad de sal en la dieta norteamericana.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113579

8 - Bebidas Azucaradas, Obesidad, Diabetes Mellitus Tipo 2 y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

Malik V, Popkin B, Hu F y colaboradores

Harvard School of Public Health, Boston; University of North Carolina, Chapel Hill, EE.UU.

[Sugar-Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk]

Circulation 121(11):1356-1364, Mar 2010

Los autores presentan una revisión acerca del impacto desfavorable del consumo de bebidas azucaradas sobre el peso corporal y el riesgo de padecer diabetes y enfermedades cardiovasculares.

Según los datos de la OMS, alrededor de 1 600 millones de personas presentan sobrepeso y al menos 400 millones son obesas, y se espera que la tendencia siga en ascenso. Está demostrado que ambos son factores de riesgo para diabetes tipo 2 (DBT2), enfermedad cardiovascular (ECV), cáncer y muerte prematura, y representan el 9.1% de los costos en salud en los EE.UU. La *American Heart Association* recomendó reducir la ingestión de bebidas azucaradas (BA) a menos de 150 kcal diarias ya que son la fuente más importante de azúcares para esta población. Se postuló que dado su alto contenido glucídico, su bajo poder sacietógeno y su capacidad para compensar la incorporación de energía, las BA pueden incrementar la incidencia de DBT2 y el riesgo de ECV. El objetivo de esta revisión fue examinar el patrón temporal de consumo de BA, su impacto en el riesgo metabólico y cardiovascular, sus consecuencias clínicas y los aspectos metodológicos inherentes a los ensayos que evalúan este impacto.

Patrón de consumo global de bebidas azucaradas

Si bien la historia de las gaseosas se remonta al año 1760, en el cual se desarrolló el proceso de gasificación de las bebidas; transcurrió un siglo hasta que el farmacéutico J. S. Pemberton creó la *Coca Cola*. Esta bebida comenzó a fabricarse en forma masiva en EE.UU. a principios del siglo XX y se expandió en Europa tras la Segunda Guerra Mundial gracias al apoyo del departamento de Guerra de los EE.UU. Actualmente, esta marca es sinónimo de BA. El consumo de BA se incrementó en el mundo en las últimas 3 décadas. En México representan aproximadamente el 10% de la ingesta calórica en todos los grupos etarios, lo que motivó al gobierno a adoptar medidas que tienden a reducir su consumo.

Consecuencias epidemiológicas

En un metanálisis concluyeron que la ingesta de una cantidad de BA diaria en los niños y los adolescentes contribuye significativamente al aumento de peso. Inclusive el efecto es más importante en estudios de seguimiento prolongado y se confirmó en trabajos prospectivos de cohorte. En el análisis de una intervención hecha en escolares se comprobó que la restricción del consumo de BA disminuyó el sobrepeso y la obesidad, pero los beneficios desaparecieron al cabo de 2 años de la suspensión de la intervención. Los estudios realizados en adultos presentan diferencias metodológicas que impiden determinar el efecto de las BA en forma coherente. Los autores afirman que se requieren ensayos de larga duración para valorarlo. En distintas investigaciones con un gran número de participantes seguidos a largo plazo, se observó que la ingestión de BA está asociada con un aumento significativo de peso y que la limitación del consumo de BA se asoció con un descenso de peso significativo en los sujetos con sobrepeso. Al ajustar la ingesta calórica propia de las BA a la ingesta calórica total, se vio que el efecto sobre el sobrepeso disminuye.

También se verificó una asociación aún más fuerte entre el consumo de BA y la incidencia de DBT2 o de síndrome metabólico (SM) en los ensayos con seguimiento prolongado. En diferentes estudios de cohorte se encontró que la ingesta de BA se vincula con la aparición de DBT2. Sin embargo, al ajustar al riesgo con el índice de masa corporal (IMC), el impacto del efecto disminuye. El *Framingham Offspring Study* demostró que quienes consumían al menos una BA diaria tenían un riesgo 39% mayor de padecer SM durante los 4 años que duró en estudio, y que la incidencia de hipertensión (HTA) e hipertrigliceridemia aumentó un 22% en comparación con los sujetos que no las bebían. También encontraron su asociación con la disminución de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad.

En un estudio transversal observaron que las BA aumentaban los niveles de los marcadores de actividad inflamatoria (AI) como la haptoglobina, la transferrina y la proteína C-reactiva respecto de quienes consumían bebidas endulzadas artificialmente. Además, se halló que el consumo excesivo de BA se vincula con hiperuricemia y gota, entidades relacionadas con la DBT2 y el SM. En el *Nurses Health Study* se comprobó que los sujetos que bebían al menos 2 BA diarias tuvieron un riesgo 35% mayor de padecer ECV. Al ajustar con el IMC, el consumo calórico y la DBT2, la

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

asociación se atenúa aunque el efecto se mantuvo estadísticamente significativo, por lo que parte de dicho efecto sería directo.

Mecanismos involucrados

Los mecanismos predominantes en el efecto de las BA sobre el peso corporal son la disminución de la saciedad y la reducción compensatoria incompleta de la ingesta calórica en las comidas subsiguientes, tras el consumo de las calorías en forma líquida. En promedio, una BA tiene aproximadamente 150 calorías y el individuo aumenta de peso si no disminuye la ingesta de alimentos luego de beberlas, hecho que fue demostrado en ensayos sobre alimentación. También se ha probado que la ingesta isocalórica de alimentos líquidos provoca mayor aumento de peso que en la forma sólida. Estos datos señalan que las BA podría no inhibir el apetito en forma suficiente como para mantener el equilibrio energético; sin embargo, se desconoce el mecanismo por el cual la dieta líquida compensa menos la ingesta.

Los endulzantes calóricos de las BA incrementan el riesgo de ECV y DBT2 en forma parcialmente independiente del aumento de peso. El consumo de BA incrementa rápidamente los niveles de glucosa e insulina, estimula el apetito, aumenta el peso y puede inducir resistencia a la insulina (RI). También incrementa los niveles de la proteína C-reactiva, la cual se asocia con la aparición de DBT2 y ECV. La AI también se relaciona con la aterosclerosis, la estabilidad de la placa y la trombosis, lo cual también modifica el riesgo de sufrir ECV. Además, el caramelo que colorea las bebidas de cola presenta un contenido de azúcares refinados alto, lo cual exacerba los mecanismos expuestos.

Se han descubierto efectos adversos propios de la fructosa en comparación con la glucosa que son atribuibles a sus diferentes vías de metabolización. En presencia de glucosa, la fructosa se absorbe rápidamente. En el hígado se metaboliza principalmente a lípidos, lo que lleva a la hipertrigliceridemia, la DBT2 y la ECV. Se verificó que las personas con sobrepeso aumentan de peso al tomar bebidas endulzadas con fructosa en forma similar a lo provocado por la glucosa, pero con un incremento significativo de la grasa visceral, y una alteración del perfil lipídico y de la RI. No se ha demostrado que la fructosa esté asociada con la estimulación de la AI. Esta sustancia aumenta los niveles de ácido úrico, lo cual puede disminuir la producción óxido nítrico en el hígado y, en parte, mediar el efecto de las BA sobre el riesgo de ECV. Por otra parte, la administración súbita de fructosa eleva la presión arterial.

Consecuencias clínicas

La reducción del consumo de BA es un elemento valioso de los cambios del estilo de vida necesarios para el control del peso. Además, disminuye el riesgo de DBT2 y ECV dado que mejora el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y disminuye la presión arterial, la AI y la acumulación de grasa visceral. En los niños y los adolescentes es imperativa la restricción del consumo de BA debido al incremento progresivo del sobrepeso y la obesidad en este grupo etario y sus potenciales consecuencias. Una persona promedio requiere una ingesta diaria de 2 000 ml de líquido. Una buena hidratación mantiene la volemia, la función renal y evita la constipación. Dado su aporte calórico nulo y su disponibilidad, el agua es un buen sustituto para las BA. Se demostró que los sujetos que beben agua ingieren alrededor de un 9% menos de calorías que quienes no lo hacen. En un

ensayo clínico hallaron que el beber agua durante un año se asocia con una disminución del 31% del riesgo de sufrir sobrepeso. Su ingesta previa a las comidas disminuye el apetito e incrementa la saciedad. Las bebidas endulzadas, en cambio, estimulan el apetito debido a su sabor dulce intenso. Los autores consideran que el café y el té también son alternativas razonables ya que gracias a su contenido de polifenoles presentan un efecto beneficioso sobre el riesgo de padecer ECV y DBT2. La ingesta de BA en la infancia puede disminuir la incorporación de vitaminas, minerales y oligoelementos. La leche descremada puede aportar 85 kcal. Las gaseosas dietéticas también podrían reemplazar a las BA, pero se desconocen los efectos de su consumo por tiempo indefinido como también su acción estimulante del apetito. Los autores señalan que el consumo de estas bebidas es mayor en los sujetos diabéticos por lo que puede ser un factor de confusión en los estudios sobre su influencia en la aparición de SM. Existe escasa información acerca del efecto del consumo de jugo de frutas. En una cohorte de mujeres se asoció con el aumento de la incidencia de DBT2, mientras que se observó lo contrario en quienes comían frutas enteras y vegetales de hoja. El jugo de frutas disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno dado que contiene flavonoides y aporta vitaminas y nutrientes. No obstante, su alto contenido calórico motiva a los especialistas a aconsejar su consumo en cantidades moderadas.

Aspectos metodológicos

Distintos estudios observacionales demostraron la asociación existente entre las BA, el sobrepeso, la obesidad, la DBT y el riesgo de ECV. Los ensayos clínicos no son apropiados para evaluar esta situación ya que están limitados por el cumplimiento de las pautas alimentarias y la intensidad de la intervención durante el estudio. Para evaluar el riesgo de una entidad crónica se requiere un seguimiento prolongado, lo cual es difícil de lograr en el contexto de un ensayo clínico. La mayor parte de los estudios presentados ajustaron sus análisis a los diferentes factores de confusión; sin embargo, la asociación estudiada persistió, lo cual sugiere un papel independiente de las BA. El consumo de una cantidad elevada de BA puede ser un marcador de una dieta inadecuada que contiene también ácidos grasos saturados y grasas *trans*, así como una carga de azúcares refinados alta. Los estudios longitudinales que evalúan el vínculo entre la dieta y las variaciones del peso están predispuestos a la inversión de la causa, lo cual puede evitarse con un seguimiento prolongado. Finalmente, los autores afirman estos datos provenientes del mundo occidental podrían generalizarse a otras poblaciones.

Conclusiones

Los autores afirman que las BA contribuyen a provocar sobrepeso y elevar el riesgo de padecer DBT2 y ECV. En los trabajos en los que no fueron ajustados los factores de confusión potenciales, esta asociación fue más fuerte. Las BA representan la contribución de azúcares refinados más importante a las dietas en los EE.UU. y su contenido de fructosa provoca AI, acumulación de grasa visceral, ateromatosis y RI. Proponen que debería limitarse la ingesta de BA dado su valor nutricional escaso y la disponibilidad de alternativas más saludables como el agua.

Novedades seleccionadas

9 - La Concentración de Hemoglobina Glucosilada Total Predice la Mortalidad Cardiovascular

Cohen B, Barrett-Connor E, Wassel C, Kanaya A

Diabetes Research and Clinical Practice 86(1):67-73, Oct 2009

Diversos estudios sugirieron que, tanto en los sujetos diabéticos como en los no diabéticos, la hiperglucemia representa un factor predictivo de mortalidad por enfermedad coronaria, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo. Sin embargo, la correlación entre la mortalidad cardiovascular y las mediciones de la glucemia, como glucemia en ayunas (GA), glucemia a las dos horas de la sobrecarga oral (G2h), hemoglobina glucosilada total (HbG) o hemoglobina glucosilada A_{1c} (HbA_{1c}), es controvertida. No obstante, sólo unos pocos estudios incluyeron todas estas valoraciones, de manera que es difícil establecer conclusiones definitivas. Tampoco se conoce si la asociación entre la glucemia y la mortalidad varía a lo largo del tiempo. En el presente estudio se evaluó la asociación entre la GA, la G2h, la HbG y la mortalidad total y cardiovascular en 1 774 hombres y mujeres incluidos en el *Rancho Bernardo Study* que recibieron seguimiento durante 18 años como máximo. La evolución se analizó en 3 períodos de 6 años y se tuvieron en cuenta diversos factores de confusión.

Los autores recuerdan que el *Rancho Bernardo Study* es un ensayo prospectivo de cohorte iniciado entre 1972 y 1974, cuando el 82% de los residentes adultos del sur de California formaron parte de una investigación acerca de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Entre 1984 y 1987, el 80% de los sujetos (2 480 de 3 100) participaron en el estudio epidemiológico de diabetes. En la presente investigación se incluyó el 72% de esas personas, de quienes se dispuso de las 3 mediciones de glucemia antes citadas en la cuarta visita (n: 1 774 de 2 480 participantes).

Se consideraron los datos epidemiológicos, médicos y farmacológicos de la cuarta (1984 a 1987), séptima (1992 a 1996) y octava visita (1997 y 1998) del estudio mencionado. En los sujetos con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización coronaria, angina de pecho, accidente cerebrovascular, accidente vascular isquémico transitorio o enfermedad vascular periférica se estableció el diagnóstico de enfermedad cardiovascular preexistente. Los participantes informaron acerca del consumo de alcohol y de tabaco (fumadores actuales, ex fumadores y quienes nunca fumaron). El peso y la talla se determinaron en forma estandarizada; también se midió la circunferencia de la cintura y se valoró la presión arterial sistólica y diastólica. Se diagnosticó hipertensión en los sujetos que utilizaban fármacos antihipertensivos y en aquellos con valores de 140 o más mm Hg y de 90 o más mm Hg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Se calculó el índice de masa corporal y se indagó acerca del nivel de actividad física (3 veces por semana o más).

Se tomaron muestras de sangre para la determinación de la GA, la G2h (luego de la ingesta de 75 g de glucosa), el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc). Se calcularon los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). La concentración de la HbG se determinó

con cromatografía líquida de alta resolución. Esta técnica, recuerdan los autores, permite identificar la cantidad total de hemoglobina que se modificó mediante el agregado no enzimático de glucosa, y la mayoría de ésta corresponde a la HbA_{1c} . Los ensayos se realizaron a principios de la década del 80, antes que se introdujera la valoración sistemática de la HbA_{1c} en la monitorización del control de la glucemia. Si bien las dos mediciones no son idénticas, se considera que la HbG refleja bien los niveles de la HbA_{1c} y que ambas determinaciones brindan la misma información clínica. El diagnóstico de diabetes se estableció en presencia de una $GA \geq 126$ mg/dl o de una $G2h \geq 200$ mg/dl en la evaluación realizada entre 1984 y 1987.

En el 97% de la cohorte inicial se dispuso de información sobre la supervivencia; los datos de la mortalidad proporcionados por el *National Death Index* se actualizaron en diciembre de 2002 para los 1 774 participantes. La causa de la muerte se estableció según la *International Classification of Diseases*. El seguimiento promedio para la totalidad de la cohorte fue de 13.5 años; para los participantes que fallecieron (n: 854) fue de 9.6 años en promedio.

Las comparaciones entre los sujetos que sobrevivieron y los que fallecieron se realizaron con pruebas *t* (para las variables continuas) y de Wilcoxon o de *chi* cuadrado (para las variables dicotómicas). Mediante modelos Cox multivariados se evaluó la asociación entre cada una de las 3 mediciones de glucemia y la mortalidad global en los 3 períodos considerados (0 a 6 años, 7 a 12 años y 13 a 18 años desde la visita 4). En todos los modelos se consideraron diversos factores de confusión, entre ellos la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica, el LDLc, el tabaquismo, la realización de ejercicio 3 veces por semana o más y el tratamiento con aspirina. En la estimación de las asociaciones entre los factores predictivos y la evolución de los participantes se aplicaron modelos aditivos generalizados. Se efectuaron análisis adicionales estratificados por sexo y después de excluir los 67 pacientes (4%) con diabetes en las visitas efectuadas entre 1984 y 1987.

La mediana de edad de los sujetos evaluados fue de 68 años. Al final de los 18 años de seguimiento, 854 participantes (48%) habían fallecido; 227 muertes (13%) se produjeron del año 0 a 6; 330 (21%) entre los años 7 y 12 y 297 (24%) del año 13 al 18. La edad promedio en el momento del fallecimiento fue de 80.9 años en el primer período considerado, de 84.7 años en el segundo y de 86.7 años en el tercero ($p = 0.002$). La prevalencia de diabetes y de hipertensión al inicio del estudio fue mayor entre los sujetos que fallecieron ($p = 0.002$ y $p < 0.001$, respectivamente).

El 21% (n: 182) de los fallecimientos ocurridos en la totalidad del período de observación fue atribuible a enfermedad coronaria; el porcentaje de muertes cardiovasculares no difirió entre los lapsos considerados: 30% en el período de 0 a 6 años (n: 69), 19% en el de 7 a 12 años (n: 63) y 17% en el período de 13 a 18 años (n: 50). Las causas de muerte fueron semejantes al comparar los hombres con las mujeres.

Se observaron correlaciones casi lineales entre las mediciones de la glucemia y la mortalidad, sin un efecto umbral. La concentración basal de la HbG y de la G2h fue significativamente mayor en los sujetos que fallecieron

($p < 0.001$ en ambos casos, en comparación con los supervivientes); la GA tendió a asociarse con la mortalidad ($p = 0.07$). Después del ajuste por edad, sexo, presión arterial sistólica y diastólica, LDLc, actividad física y utilización de aspirina, sólo la HbG fue un factor predictivo de la mortalidad total a lo largo del período completo de evaluación. Cada incremento de la HbG en 1% se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad global del 11% ($p = 0.007$). Los *hazard ratios* (HR) para la mortalidad total fueron de 1.01 por cada 10 mg/dl de incremento de la G2h y de 1.02 por cada elevación de 10 mg/dl en la GA.

Ninguna de las 3 mediciones de glucemia se asoció significativamente con la mortalidad cardiovascular durante el período completo de seguimiento, con un HR de 1.15 para la HbG, de 1.01 para la G2h y de 1.03 para la GA.

Las asociaciones entre las valoraciones de la glucemia y la mortalidad se modificaron en el tiempo. En los modelos ajustados, la HbG fue un factor predictivo significativo de la mortalidad total y cardiovascular durante los años 0 a 6 ($p = 0.04$ para la mortalidad global y $p = 0.02$ para la mortalidad cardiovascular), pero no en los otros períodos. La G2h y la GA no fueron factores predictivos independientes de la mortalidad total o cardiovascular.

La asociación significativa entre la HbG y la mortalidad global y cardiovascular durante los primeros 6 años persistió después de considerar la edad y otros factores de riesgo cardiovascular. La inclusión de otros parámetros (circunferencia de cintura, HDLc, triglicéridos e índice de masa corporal) no modificó en forma sustancial las correlaciones. En los modelos ajustados por cada factor de confusión, la edad y los triglicéridos atenuaron la asociación entre la HbG y la mortalidad cardiovascular en forma más marcada que otras variables. La edad, la utilización de aspirina y la actividad física fueron los parámetros que más atenuaron la asociación entre la HbG y la mortalidad total.

La asociación entre el valor de la HbG y la mortalidad cardiovascular y total se observó igualmente en los hombres y en las mujeres. La utilización de aspirina y de estatinas aumentó con el tiempo, mientras que el uso de antihipertensivos disminuyó progresivamente, tal vez en relación con el mayor uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (no incluidos en la investigación) en los últimos años.

En este estudio, en el que se incluyeron hombres y mujeres mayores, sólo la HbG fue un parámetro predictivo de la mortalidad global y cardiovascular, independientemente de la edad y de otros factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la asociación sólo se observó en los primeros 6 años.

Los hallazgos de la presente investigación coinciden con los de trabajos anteriores: la HbG en niveles inferiores a los que actualmente se consideran para establecer el diagnóstico de diabetes o de intolerancia a la glucosa predice la aparición de eventos cardiovasculares y la mortalidad por enfermedad cardíaca. Aunque no se comprende por qué la G2h no fue un factor predictivo de la mortalidad, es posible que la escasa reproducibilidad asociada con estas pruebas explique en parte los hallazgos.

El hecho de que la asociación se observó sólo en los primeros años tal vez se relacione con el énfasis que se puso en términos de una mejor dieta y de mayor ejercicio, dado el

aumento de la prevalencia de sobrepeso y de obesidad en los últimos años en los Estados Unidos. Además, los participantes tenían, en general, un buen nivel educativo y conocían los riesgos asociados con los diversos factores de riesgo cardiovascular. Es probable que a lo largo del tiempo se modificara favorablemente el estilo de vida; en consecuencia, la asociación entre la glucemia y la mortalidad se atenuó. De hecho, la prevalencia de tabaquismo se redujo y la utilización de fármacos cardioprotectores aumentó progresivamente con el tiempo.

Aunque todavía no se comprenden con exactitud los mecanismos responsables de las asociaciones encontradas, la hiperglucemia se acompaña de la generación de productos avanzados de la glucosilación, los que se vinculan con un mayor estrés oxidativo, con la inflamación y con el daño del endotelio.

En conclusión, el presente estudio prospectivo en 1 774 sujetos adultos relativamente sanos indica que la concentración basal de HbG predice significativamente la mortalidad global; en cambio, la GA y la G2h no se correlacionaron con la mortalidad tras considerar los factores convencionales de riesgo cardiovascular. La asociación observada entre la HbG y la mortalidad fue importante en los primeros 6 años de seguimiento pero se redujo en las dos fases subsiguientes. Los hallazgos sugieren que en las personas sin diabetes, el control precoz de la glucemia podría modificar la evolución cardiovascular; sin embargo, se requiere más investigación para establecer conclusiones firmes al respecto.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/110016

10 - Analizan el Efecto de la Rosuvastatina sobre las Subfracciones de las Lipoproteínas de Alta Densidad

Kostapanos M, Milionis H, Elisaf M y colaboradores

Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics
14(1):5-13, Mar 2009

En la actualidad, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) se considera un blanco terapéutico interesante, ya que diversos estudios epidemiológicos revelaron la importancia de esta fracción de lípidos en la prevención de la enfermedad coronaria. Sin embargo, señalan los expertos, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) consisten en un grupo heterogéneo de partículas, diferentes en tamaño, densidad y función fisiológica. Aunque el papel exacto de cada una de estas subfracciones en la patogenia de la aterosclerosis todavía no se conoce, numerosos indicios avalan la importancia de las HDL pequeñas en términos antiaterogénicos, antioxidantes y antiinflamatorios. Más aun, es posible que la distribución de las subfracciones de las HDL represente un mejor parámetro predictivo de evolución cardiovascular, comparado con la concentración total de HDLc. Asimismo, para determinar la eficacia cardioprotectora de un determinado fármaco sería más útil conocer su efecto sobre dichas subfracciones.

Las estatinas siguen siendo la terapia hipolipemiante de primera línea; estos agentes actúan principalmente mediante la reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

densidad (LDLc). En cambio, los efectos sobre el HDLc varían de un fármaco a otro de la misma clase. La rosuvastatina es una de las drogas más nuevas; se asocia con reducción de los niveles de LDLc y con aumento del HDLc; no obstante, aún se desconocen las modificaciones que ejerce sobre las propiedades cualitativas de las HDL. En la presente investigación, los autores analizaron los efectos de la rosuvastatina sobre la distribución de las subfracciones de las HDL en los sujetos con hiperlipidemia primaria. Además, evaluaron la acción del fármaco sobre la actividad de las enzimas antiaterogénicas paraoxonasa 1 (PON1) y fosfolipasa A₂ asociada a lipoproteínas (HDL-LpPLA₂).

Fueron reclutados pacientes con dislipidemia primaria sin enfermedad cardiovascular. Se excluyeron los sujetos con trastornos de la función renal, diabetes, hipertiroidismo o enfermedad hepática y los pacientes tratados con fármacos antihipertensivos (especialmente con antagonistas de la angiotensina o bloqueantes de los canales de calcio) o con agentes hipolipemiantes (otras estatinas, derivados del ácido fibríco, ácido nicotínico, colestiramina o ezetimibe, entre otros) en las 8 semanas previas al inicio del tratamiento con rosuvastatina.

Los participantes ingresaron en una fase de 6 semanas durante la cual interrumpieron todos los tratamientos hipolipemiantes y cumplieron una dieta especial. Luego fueron asignados a continuar con cambios en el estilo de vida (grupo control) o a seguir con estas modificaciones y comenzar el tratamiento con 10 o 20 mg diarios de rosuvastatina (grupos R10 y R20, respectivamente) durante 12 semanas.

Los enfermos completaron planillas dietarias a partir de las cuales se calculó la ingesta diaria promedio de carbohidratos, proteínas, grasas, grasas saturadas y colesterol. Además, se determinó el índice entre las grasas saturadas, el colesterol y las calorías, el *Ratio of Ingested Saturated Fat and Cholesterol to Calories* (RISCC), un indicador de la capacidad de la dieta de elevar las lipoproteínas séricas.

Al inicio y a las 12 semanas se tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de colesterol total, triglicéridos, HDLc, glucemia, insulina, creatinina, creatina quinasa, aminotransferasas y hormonas tiroideas. El modelo de la homeostasis (HOMA) se utilizó como un marcador de la sensibilidad a la insulina.

También se determinaron los niveles de las apolipoproteínas (Apo): ApoA1, ApoB, ApoE, ApoC-II y ApoC-III. Se efectuó estudio electroforético en gel de poliacrilamida para la separación de las subfracciones de HDL (HDL1, HDL2 y HDL3 [partículas grandes]; HDL4, HDL5 y HDL6 [partículas intermedias] y HDL7, HDL8 y HDL9 [partículas pequeñas]). La concentración de colesterol en cada subfracción de HDL se determinó a partir del área bajo la curva de cada subpartícula y la concentración del HDLc en la muestra.

La actividad de la HDL-LpPLA₂ se conoció mediante precipitación con ácido tricloroacético con factor activador de plaquetas marcado con ³H como sustrato. La actividad de la PON1 se analizó con paraoxón o fenilacetato como sustratos. Se aplicaron pruebas estadísticas específicas.

La muestra de análisis estuvo integrada por 50 pacientes en cada uno de los tres grupos; éstos fueron homogéneos en términos de edad, sexo y características clínicas y de laboratorio. No se produjeron interrupciones prematuras del tratamiento debido a efectos adversos.

Las variables antropométricas no se modificaron con la terapia; tampoco se observaron cambios en las puntuaciones RISCC o en los parámetros metabólicos no lipídicos al final del estudio.

Se registraron mejorías significativas en el perfil de lípidos en los grupos R10 y R20; el colesterol total se redujo en un 32.1% y un 41.5%, respectivamente ($p = 0.03$ para la comparación entre ambos grupos); los triglicéridos descendieron en un 19.2% y un 28.2%; el LDLc disminuyó en un 46.3% y un 52.4% ($p = 0.02$ para la comparación entre los grupos); la ApoB descendió en un 34.3% y un 45.1% ($p = 0.02$); la ApoE se redujo en un 19.3% y un 24.8%; la ApoC-II descendió en un 21.8% y un 23.7% y la ApoC-III disminuyó en un 15% y un 17.1%, respectivamente.

Además, la terapia con rosuvastatina se asoció con un aumento de los niveles de HDLc del 3.4% y del 5.3% ($p = 0.02$ para la comparación entre los grupos) y de la ApoA1 en un 5.3% y un 7.7%, respectivamente ($p = 0.04$).

La rosuvastatina disminuyó los cocientes aterogénicos LDLc/HDLc (en un 47.2% en el grupo R10 y en un 56.8% en el grupo R20; $p = 0.03$) y ApoB/ApoA1 (en un 41.3% y un 50.5%, en igual orden; $p = 0.04$). Los efectos de las dos dosis de rosuvastatina fueron similares en hombres y mujeres. En el grupo control no se registraron modificaciones en las variables lipídicas.

La concentración basal de colesterol en las partículas de HDL fue semejante en todos los grupos. La concentración de colesterol en las subfracciones de HDL grandes aumentó en los grupos R10 y R20 en un 11.4% ($p < 0.01$) y en un 22% ($p < 0.01$), respectivamente. La diferencia entre los dos grupos de tratamiento activo fue significativa ($p = 0.01$).

La concentración de colesterol en las partículas intermedias de HDL sólo aumentó en el grupo R10 en un 5.9% ($p < 0.01$), mientras que no se modificó en el grupo R20. No se registraron cambios significativos en la concentración de colesterol en las HDL pequeñas en ninguno de los dos grupos activos.

La rosuvastatina no indujo modificaciones en la actividad de la PON1. Se constató una correlación entre la actividad basal de la PON1 y el colesterol de las HDL pequeñas. Ninguna de las dos dosis de rosuvastatina modificó la actividad de la HDL-LpPLA₂; la actividad basal de la enzima se correlacionó con la concentración de colesterol de las partículas de HDL tanto pequeñas como intermedias.

Debido a la reducción de los niveles de LDLc, los cocientes con respecto a éste de las actividades de la PON1, frente al paraoxón y al fenilacetato, y de la HDL-LpPLA₂ aumentaron significativamente después del tratamiento con rosuvastatina en dosis de 10 y de 20 mg.

En este estudio, la rosuvastatina se asoció con un aumento significativo dependiente de la dosis en los niveles de HDLc, principalmente como consecuencia de un incremento en la concentración de colesterol de las partículas de HDL grandes. Sin embargo, la terapia no indujo modificaciones en la actividad de la PON1 o de la HDL-LpPLA₂.

Diversos estudios demostraron que el tratamiento con estatinas se asocia con un aumento leve a moderado de los niveles de HDLc, en relación con la dosis; en el trabajo actual, el incremento fue sólo de un 5.3%, tal vez vinculado con los niveles basales relativamente altos de HDLc en la población analizada. De hecho, la información en conjunto sugiere que este efecto es más notorio en los

pacientes con una concentración muy baja de HDLc.

El incremento del HDLc que se registró en este estudio estuvo relacionado con la dosis y con el aumento del colesterol en las partículas de HDL grandes; en cambio, el tratamiento no modificó el colesterol de las partículas de HDL pequeñas. La administración de 10 mg de rosuvastatina se acompañó de un incremento del colesterol de las partículas de HDL tanto grandes como intermedias, mientras que la dosis más alta sólo indujo una elevación del colesterol de las partículas de HDL grandes (el efecto fue más notorio que con 10 mg).

El aumento de los niveles de las HDL grandes, ricas en ApoA1, observado en la presente investigación coincide con los hallazgos de estudios previos y de trabajos experimentales. Por ejemplo, en un ensayo, la rosuvastatina ocasionó un incremento relacionado con la dosis del índice catabólico de la ApoA1 en pacientes con síndrome metabólico. En estos enfermos, la rosuvastatina también parece asociarse con una disminución en la cantidad y en la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Debido a que la CETP es esencial en el recambio de los ésteres de colesterol para los triglicéridos entre las partículas grandes de HDL ricas en colesterol y las partículas pequeñas de muy baja densidad, ricas en triglicéridos, el hallazgo explicaría el mecanismo por el cual la rosuvastatina se asocia con un aumento de la concentración de colesterol en las partículas de HDL grandes.

Todavía no existe consenso sobre la capacidad aterogénica de las subpoblaciones de las partículas de HDL grandes o pequeñas. Diversos estudios epidemiológicos revelaron un predominio de partículas de HDL pequeñas ricas en triglicéridos en los pacientes con enfermedad coronaria, respecto de los controles. Por su parte, dichas partículas representarían un mejor marcador predictivo de eventos cardíacos. No obstante, las partículas de HDL pequeñas captan más colesterol en el proceso del transporte inverso. Además, estas partículas serían responsables de la mayor parte de la actividad antiaterogénica, antiinflamatoria y antioxidante de las HDL. Esta diferencia obedecería, al menos en parte, al mayor contenido de PON1 y de LpPLA₂ en las partículas pequeñas respecto de las grandes.

Actualmente se considera que la calidad de las partículas de HDL, y no la cantidad, es más importante en términos clínicos; por lo tanto, el aumento de la concentración de colesterol en las partículas de HDL grandes podría no ser un efecto beneficioso de la rosuvastatina. Sin embargo, este concepto sólo sería válido si se confirma que las partículas de HDL grandes son más antiaterogénicas que las pequeñas.

En conclusión, la rosuvastatina se asocia con un aumento dependiente de la dosis de los niveles de HDLc, en relación con un incremento de la concentración del colesterol de las partículas de HDL grandes. El tratamiento no parece inducir cambios en la actividad de la PON1 o de la HDL-LpPLA₂, afirman por último los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113687

11 - La Calcificación de las Coronarias Parece Independiente de la Función Endotelial

Han S, Gerber T, Lerman A y colaboradores

Atherosclerosis 209(1):197-200, Mar 2010

La disfunción endotelial coronaria y la calcificación de las coronarias son dos marcadores importantes de aterosclerosis subclínica que parecen ser independientes entre sí. Es probable que ambos representen procesos ateroscleróticos no relacionados y que contribuyan en forma separada al aumento del riesgo cardiovascular.

En este estudio prospectivo se evaluaron 46 pacientes (17 [37%] varones; edad [media ± desviación estándar]: 47 ± 11 años) en busca de disfunción endotelial y calcificación de las coronarias. El objetivo fue evaluar la relación entre ambos factores de riesgo. Los individuos incorporados fueron derivados por médicos independientes para la evaluación de la función endotelial coronaria. Todos los sujetos presentaban angina crónica estable o prueba de esfuerzo graduado con resultados positivos. Se les realizó una angiografía y se evaluó la reserva coronaria mediante la inyección intracoronaria de adenosina. La función endotelial fue estimada por medio de la utilización de acetilcolina intracoronaria y la medición de las modificaciones del flujo coronario, por ecografía Doppler. La estimación de la calcificación de las coronarias se efectuó por tomografía computarizada por haz de electrones.

Los resultados mostraron que los puntajes de calcificación de las coronarias no estuvieron significativamente correlacionados con la disfunción endotelial en los análisis estadísticos realizados. Los autores consideran que éste es el primer ensayo que demostró que no existe relación entre los puntajes de calcificación de las coronarias y la función coronaria, tanto dependiente como independiente del endotelio. En otros estudios previos en los cuales se había abordado este tema se obtuvieron resultados contradictorios.

Los autores estiman que la calcificación coronaria y la disfunción endotelial son procesos separados que actúan en distintos puntos en la patogénesis de la aterosclerosis. La calcificación de las coronarias parece un fenómeno que afecta principalmente la capa adventicia, independiente del endotelio. La presencia de estas calcificaciones no se correlaciona con la probabilidad de ruptura de placa o de sangrado dentro de la lesión; de hecho, muchos eventos coronarios aparecen en ausencia de calcificación de las coronarias. Por otra parte, no se ha encontrado una relación entre el grado de inflamación (componente fundamental en el inicio y el progreso de la aterosclerosis) y el nivel de calcificación, lo que disminuye aún más su valor predictor. Es más, en estudios prospectivos no se ha verificado que la modificación de los factores cardiovasculares de riesgo retrase la progresión de la calcificación de las coronarias.

Múltiples estudios demostraron que la disfunción endotelial es un buen marcador de riesgo cardiovascular y que la terapéutica precoz reduce la mortalidad. Sin embargo, la limitación principal de la medición de la función endotelial como marcador de riesgo es su carácter invasivo. Las limitaciones de este ensayo fueron el bajo número de pacientes y la posibilidad de que haya existido sesgo de derivación.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

En conclusión, la disfunción endotelial y la calcificación parecen ser fenómenos distinguibles, que actúan sobre diferentes estadios y lugares en el desarrollo de la aterosclerosis, de manera independiente, sobre todo en la etapa de inicio. Estos dos factores de riesgo afectan distintos aspectos de la biología de la placa de ateroma y brindan información complementaria acerca del riesgo futuro de aparición de eventos coronarios.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/113508

12 - Ciertos Biomarcadores Inflamatorios se Vinculan con las Calcificaciones Coronarias

Jenny N, Brown E, Jacobs Jr D y colaboradores

Atherosclerosis 209(1):226-229, Mar 2010

La inflamación constituye un factor de gran importancia en la patogénesis de la aterosclerosis. De este modo, diferentes marcadores de la inflamación, como la proteína C-reactiva (PCR), el fibrinógeno y la interleuquina 6 se relacionan con un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, no se ha demostrado con certeza la potencial asociación entre estas moléculas y las calcificaciones coronarias (CC), las cuales se consideran un marcador de enfermedad coronaria subclínica.

Debido a que se presume un vínculo entre la inflamación y la calcificación, los autores del presente ensayo se propusieron evaluar esta probable asociación mediante el subanálisis de los biomarcadores inflamatorios y su relación con la presencia de CC en los participantes de un ensayo clínico.

El estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) fue diseñado para investigar la prevalencia y la progresión de la enfermedad coronaria subclínica. Participaron 6 814 pacientes de entre 45 y 84 años, con una proporción de individuos de raza blanca, afroamericanos, de origen chino e hispano del 38.6%, 27.6%, 11.8% y 22.0%, en orden respectivo.

Se obtuvieron datos acerca de la historia clínica, los parámetros antropométricos y los niveles de glucemia, colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, PCR, fibrinógeno e interleuquina 6. Por otra parte, se llevó a cabo una tomografía computarizada de tórax con haz de electrones, con reconstrucción apropiada para el cálculo de la cuantificación de las CC por medio de la escala de Agatston. En función de este puntaje, se dividió a la población de estudio en dos grupos, de acuerdo con la ausencia o la presencia de CC (puntuación nula o positiva, respectivamente).

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas, con la inclusión de una variable compuesta vinculada con el estado inflamatorio, en la cual se combinaron los niveles de PCR, fibrinógeno e interleuquina 6 después de su estratificación en cuartiles.

De acuerdo con los autores, los participantes con CC se caracterizaban por una mayor edad y una prevalencia significativamente más elevada de diabetes, hipertensión y dislipidemia en comparación con los demás pacientes ($p < 0.001$ para todas las variables). La proporción de tabaquismo fue similar para ambas cohortes. Por otra parte,

las CC fueron más frecuentes en los varones ($p < 0.001$), y su prevalencia resultó menor en los individuos de raza negra, hispanoamericanos y de origen chino cuando se los comparó con los de raza blanca ($p \leq 0.001$).

Se destaca que, pese al ajuste de las variables demográficas (edad, sexo y grupo étnico), los pacientes con mayores concentraciones de PCR presentaban un mayor riesgo de CC detectables. Asimismo, se verificaron asociaciones similares para la interleuquina 6 y el fibrinógeno. Al incorporar en el modelo de análisis a los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, diabetes, presión sistólica, dislipidemia, índice de masa corporal), se verificó una reducción de la magnitud de la asociación de los biomarcadores con las CC. Sin embargo, tanto la correlación de estas lesiones con la interleuquina 6 como con el fibrinógeno se mantuvieron en niveles de significación estadística ($p < 0.01$). Estos resultados no se modificaron en los subanálisis estratificados en función de la edad y el grupo étnico.

Por otra parte, los autores evaluaron la correlación entre los biomarcadores de inflamación y las CC mediante la comparación de los subgrupos de sujetos con ausencia de estas lesiones arteriales y aquellos con CC significativas, definidas por una puntuación de Agatston superior a 100. Se verificaron diferencias de significación estadística cuando se compararon los cuartiles de niveles más elevados de interleuquina 6 y PCR en relación con los cuartiles de concentraciones más bajas. El análisis estratificado en función de la edad y el grupo étnico no se asoció con modificaciones en estos resultados. En otro orden, en el modelo de evaluación combinado de los tres biomarcadores de inflamación, se observó que los niveles elevados de este parámetro conjunto se vincularon con una mayor probabilidad de detección de CC en los modelos de análisis multivariado ($p < 0.01$).

Se destaca que, entre los participantes con CC detectables, la interleuquina 6 se correlacionó con el puntaje de Agatston en modelos de regresión lineal ajustados por la edad, el sexo y el grupo étnico. Si bien se observó una atenuación de su significación, esta asociación se mantuvo a pesar de la incorporación de los factores de riesgo cardiovascular al modelo de análisis.

De acuerdo con los investigadores, la presencia y la magnitud de CC se asociaron en forma leve a moderada con los biomarcadores de inflamación en una numerosa cohorte de varones y mujeres de diferentes grupos étnicos. La combinación de la PCR, la interleuquina 6 y el fibrinógeno en un único parámetro se correlacionó con la presencia de CC de manera más significativa que cada variable por separado, si bien la potencia estadística puede considerarse todavía pequeña. Estas asociaciones entre los marcadores de inflamación y las CC fueron similares para ambos sexos y en todos los grupos étnicos.

Los expertos aseguran que este análisis constituye el primer ensayo en el cual se llevó a cabo una comparación directa entre biomarcadores inflamatorios y la presencia de CC en una muestra de varones y mujeres representativa de la población. Se verificó que la PCR, el fibrinógeno y la interleuquina 6 se vincularon con las CC en modelos estadísticos con un ajuste mínimo (edad, sexo, grupo étnico). Agregan que estas asociaciones se atenuaron con la incorporación de los factores de riesgo cardiovascular. Por otra parte, sólo la interleuquina 6 se correlacionó con la magnitud de las CC. De este modo, acotan que estos resultados se asemejan a los de otros estudios previos en los cuales habían participado sujetos aparentemente sanos.

Las calcificaciones secundarias a la aterosclerosis se originan en procesos organizados y regulados que se asemejan a la formación ósea. Diferentes mediadores de la inflamación, como el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón gamma y algunas interleuquinas, se vinculan tanto con la formación ósea como con el proceso de calcificación. Así, los cambios morfológicos de las placas en función del tiempo y los marcadores generales de la inflamación, como la PCR, podrían estar más fuertemente asociados con los procesos de progresión de las placas (ruptura y trombosis) que con el proceso de calcificación. Por lo tanto, los investigadores presumen que los biomarcadores inflamatorios y las CC pueden ofrecer informaciones diferentes y, en consecuencia, brindar datos complementarios en términos de la prevención de la enfermedad coronaria.

Los autores aseguran que los marcadores de inflamación (PCR, interleuquina 6 y fibrinógeno) se asociaron de forma leve a moderada con la presencia y la magnitud de las CC en una cohorte de varones y mujeres representativa de la población, en forma independiente de la edad y el grupo étnico. Se sostiene que estos biomarcadores y las CC podrían permitir la integración de datos acerca del riesgo de enfermedad coronaria.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113511

13 - La Obesidad Facilita la Aparición de los Efectos Adversos Metabólicos de las Drogas Antihipertensivas

Cooper-DeHoff R, Wen S, Johnson J y colaboradores

Hypertension 55(1):61-68, Ene 2010

La epidemia creciente de obesidad está asociada con el incremento de la mortalidad por causas metabólicas y cardiovasculares. La acumulación de la grasa abdominal es un factor predictor del riesgo para la aparición de enfermedad cardiovascular (ECV). La hipertensión arterial (HTA) también es una enfermedad prevalente en sujetos obesos y, habitualmente, es de difícil control, por lo que requiere de tratamiento farmacológico. Algunos agentes antihipertensivos se asocian con efectos adversos metabólicos (EAM) como la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y la hiperuricemia. Si bien se ignora cuáles son los factores que predisponen a estos EAM, se considera que la acumulación de grasa abdominal podría contribuir. Algunos trabajos vinculan las tiazidas y los beta bloqueantes con el aumento de la incidencia de la diabetes de diagnóstico reciente en comparación con otros tratamientos antihipertensivos. Teniendo en cuenta la gran población de individuos hipertensos y obesos, los autores destacan la importancia del impacto de estas complicaciones de la terapia antihipertensiva.

El objetivo de este trabajo fue investigar la aparición de EAM en forma precoz y su relación con la obesidad abdominal en el marco del *Pharmacogenomic Evaluation of Antihypertensive Responses Study*.

Los autores analizaron los datos provenientes de un ensayo prospectivo, abierto y aleatorizado sobre los efectos terapéuticos y adversos de la hidroclorotiazida (HCTZ) y el

atenolol en una población de pacientes hipertensos sin signos de ECV o diabetes. Los participantes fueron separados en dos grupos, uno de ellos recibió 25 mg de HCTZ y el otro, 100 mg de atenolol. Luego se administró tratamiento con ambas drogas. Se realizaron determinaciones plasmáticas de glucosa, triglicéridos, ácido úrico, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), insulina y potasio antes de iniciar el tratamiento, durante la monoterapia y en el esquema combinado. También se evaluó el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR). Los autores adoptaron los siguientes criterios para evaluar los resultados metabólicos: glucemia $< 0 \geq 100$ mg/dl, triglicéridos $< 0 \geq 150$ mg/dl, HDLc $< 0 \geq 40$ mg/dl en los varones y $< 0 \geq 50$ mg/dl en las mujeres.

El análisis estadístico se llevó a cabo con las pruebas de χ^2 y de Wilcoxon para realizar las comparaciones entre los sujetos con obesidad abdominal y sin ella. Mediante un análisis de regresión logística multivariada determinaron los factores asociados con las alteraciones de la glucemia. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

En el presente ensayo se incluyeron 395 participantes (58% con obesidad). En forma independiente del esquema terapéutico, en el grupo de pacientes obesos, el 20% presentaron niveles elevados de glucemia en ayunas al iniciar el estudio en comparación con el 40% al final de éste ($p < 0.0001$). La proporción de individuos con niveles elevados de triglicéridos ascendió del 33% al 46% al final del ensayo ($p < 0.01$). La diabetes de diagnóstico reciente se presentó en el 6% de los pacientes obesos y en el 2% de los participantes sin obesidad.

Distintos trabajos han asociado las tiazidas y los beta bloqueantes con la aparición de EAM, en comparación con otros regímenes terapéuticos. En este trabajo se demostró que estos efectos adversos aparecen en pacientes sin antecedentes de ECV ni diabetes dentro de las 9 primeras semanas de tratamiento con los agentes mencionados, lo que es más frecuente, además, en los pacientes con obesidad abdominal y, en especial, durante el tratamiento con HCTZ. En este mismo grupo se halló mayor proporción de casos de hiperglucemia en ayunas, de hipertrigliceridemia y de disminución del HDLc en comparación con el grupo de sujetos no obesos.

En los participantes hipertensos con obesidad abdominal se halló que antes de iniciar el estudio tenían niveles basales elevados de glucosa, insulina, triglicéridos, menores concentraciones de HDLc y mayor incidencia del síndrome metabólico en comparación con las personas sin obesidad abdominal; por lo tanto, los investigadores señalan que se trató de una población con alto riesgo de presentar diabetes. Luego de 9 a 18 semanas de tratamiento con HCTZ sola o en combinación con atenolol, los pacientes con obesidad abdominal experimentaron un incremento de la glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl. Los autores consideran que, en general, se estima que este efecto adverso de las tiazidas no resulta perjudicial para el paciente y que su aparición demanda mucho tiempo. En cambio, otros investigadores han demostrado que la diabetes de diagnóstico reciente está asociada con morbilidad y mortalidad por ECV. Los expertos afirman que un sujeto obeso con glucemia ≥ 100 mg/dl ya posee diagnóstico de síndrome metabólico, que lo expone a un riesgo 3 a 5 veces superior a presentar diabetes y 2 a 4 veces superior a tener complicaciones de la ECV, a medida que suma los componentes del síndrome metabólico. De esta cohorte, los sujetos que presentaron diabetes de diagnóstico reciente al recibir antihipertensivos, ya tenían síndrome metabólico y glucemia alterada en ayunas.

Tradicionalmente, el efecto hiperglucémico de las tiazidas se atribuyó a la hipopotasemia resultante de su efecto

diurético; sin embargo, esta asociación no fue confirmada en los participantes del ensayo PEAR. En la evaluación de corte trasversal se halló que las alteraciones de la glucemia fueron independientes de los niveles séricos de potasio. Además, se halló potasemia en los pacientes hipertensos obesos, que no es un factor que pueda predecir la aparición de hiperglucemia ni de diabetes de diagnóstico reciente. En los pacientes con obesidad abdominal también se observó que el tratamiento con HCTZ durante 12 semanas facilita la redistribución de los depósitos de grasa hacia la grasa abdominal, lo que se asocia con resistencia a la insulina e inflamación de bajo grado. Este hecho podría explicar los resultados del tratamiento con HCTZ pero no con atenolol. Los autores consideran que estos hallazgos presentan un impacto significativo, debido a que si bien el número de pacientes que tuvieron EAM fue bajo, la población de pacientes hipertensos obesos que reciben estos agentes es muy amplia.

En este trabajo se identificó un conjunto de factores predictores, presentes al inicio del ensayo. La edad, el ser hispano, el índice de masa corporal, la medida de la cintura, la glucemia, el nivel de HDLc, el sexo femenino y el tratamiento con tiazidas o beta bloqueantes se asociaron con la aparición de diabetes de diagnóstico reciente durante la terapia antihipertensiva. Estos hallazgos son compatibles con los resultados del ensayo PEAR.

Los autores agregan a esta lista la uricemia, que está asociada con un riesgo 3 veces mayor de presentar diabetes de diagnóstico reciente. El tratamiento con HCTZ aumenta los niveles de ácido úrico en forma independiente de la obesidad, que se vincula con hipertrigliceridemia. Este hecho puede tener consecuencias cardiovasculares adversas a largo plazo a pesar de los beneficios del tratamiento antihipertensivo.

Los investigadores advierten acerca de las limitaciones de este trabajo. En primer lugar, sólo evaluaron la glucemia en ayunas y no realizaron una prueba de tolerancia, por lo que es probable que haya habido casos de diabetes de diagnóstico reciente no detectados durante el estudio. En segundo lugar, no es posible determinar el impacto de la dosis de los agentes empleados en la aparición de los EAM, ya que la mayor parte de los participantes requirieron las dosis más elevadas estipuladas en el protocolo. Si bien algunos pacientes alcanzaron la disminución de la presión arterial con dosis menores de HCTZ, está demostrado que las dosis bajas no ejercen un impacto favorable en la morbilidad y la mortalidad a largo plazo. En tercer lugar, debido a la ausencia de un grupo control es imposible determinar si los EAM detectados no fueron cambios temporales que pudieron aparecer sin el tratamiento instituido. Por último, los individuos fueron considerados diabéticos por una simple determinación de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl.

Los autores demostraron la aparición precoz de EAM luego de un tratamiento breve con HCTZ, atenolol, o ambos, en pacientes hipertensos, en especial en aquellos que presentaban obesidad abdominal en forma independiente de la potasemia. Asimismo, proponen que estas drogas deben indicarse con precaución en la población hipertensa dado el riesgo de aparición de síndrome metabólico y, por consiguiente, de diabetes y sus consecuencias a largo plazo.

14 - Las Estatinas Reducen el Contenido de Colesterol de la Membrana Eritrocitaria

Ziakas D, Chalikias G, Konstantinides S y colaboradores

Cardiovascular Drugs and Therapy 23(6):471-480, Dic 2009

La administración de estatinas se vincula con una reducción del contenido de colesterol presente en la membrana de los eritrocitos. Estos efectos sobre las membranas celulares representan un campo de investigación promisorio en relación con la enfermedad coronaria.

Los glóbulos rojos parecen formar parte del proceso de aterogénesis y de desestabilización de las placas de ateroma. La hemorragia dentro de estas lesiones de la pared vascular y la lisis de los eritrocitos están vinculadas con el depósito de colesterol y el agrandamiento del núcleo necrótico de estas placas. Se destaca que la membrana de los eritrocitos contiene una mayor proporción de colesterol que la que se verifica en las membranas de otras células del organismo.

En algunos ensayos previos se ha descrito que la utilización de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (estatinas) se correlaciona con un menor contenido de colesterol en la membrana eritrocitaria. En este contexto, los autores realizaron un ensayo prospectivo en el cual participaron 212 sujetos con una media de edad de 62 ± 10 años, a quienes se les efectuó una angiografía coronaria con motivo de la evaluación de una angina de pecho. El grupo estaba integrado por 84 individuos con angor crónico estable y otros 128 pacientes con síndrome coronario agudo.

En todos los participantes se inició un tratamiento con estatinas y se efectuó un seguimiento durante 1 año con controles en intervalos preestablecidos. En estos períodos se obtuvieron muestras de sangre para la determinación del contenido de colesterol de las membranas de los eritrocitos, las cuales fueron separadas de las células mediante centrifugación reiterada. De acuerdo con los expertos, los niveles de esta sustancia descendieron de manera progresiva. Para un promedio inicial de $112.1 \mu\text{g}/\text{mg}$, se comprobó una media de concentración de $45.3 \mu\text{g}/\text{mg}$ al finalizar el período de observación ($p < 0.001$ para todos los controles efectuados). El uso de otros hipolipemiantes (ezetimibe, fibratos), así como otras variables cuantificadas (sexo, diabetes, dislipidemia, tabaquismo), no se vincularon con las modificaciones del contenido de colesterol de estas membranas. Por otra parte, se observó en el análisis de subgrupos que los pacientes con síndrome coronario agudo presentaban mayores concentraciones de colesterol en la membrana eritrocitaria que aquellos con angor crónico estable, excepto a los 12 meses de tratamiento, cuando no se reconocieron diferencias de significación ($p = 0.252$).

Sobre la base de los resultados de este análisis retrospectivo, los expertos señalan que la administración de estatinas a largo plazo se asocia con la reducción del contenido de colesterol de la membrana de los glóbulos rojos. Estos efectos se obtienen en tiempos diferentes en función de la modalidad de presentación de la enfermedad



coronaria. En ambos subgrupos, la disminución de los niveles de colesterol en la membrana celular fue independiente de otros factores de riesgo cardiovascular y del consecuente descenso del colesterol plasmático. No se conocen con certeza los mecanismos de intercambio de este lípido entre los eritrocitos y el plasma, si bien se presume que el contenido de colesterol de la membrana de los glóbulos rojos no depende solamente del equilibrio entre ambos niveles. Así, este intercambio depende de la actividad de las lipoproteínas y la cantidad y distancia entre los sitios de transferencia en la membrana del eritrocito, así como de su estructura y composición. La esfingomielina presente en la membrana parece regular la cantidad de moléculas de colesterol no esterificado que son absorbidas. En modelos de laboratorio se ha descrito que la atorvastatina modifica el perfil de los fosfolípidos de las membranas celulares, con reducción del contenido de esfingomielina y sus precursores, como la ceramida. Este efecto pleiotrópico de las estatinas podría asociarse con la disminución de la concentración de colesterol de la membrana eritrocitaria, la cual se considera una variable relacionada con la estabilidad de la enfermedad coronaria. Los autores concluyen destacando la necesidad de investigar los mecanismos celulares involucrados en la concentración de lípidos de la membrana de los glóbulos rojos, así como el potencial beneficio de las estatinas.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/113512

15 - La Utilidad de la Valoración del Riesgo Cardiovascular en Pacientes Asintomáticos

Berger J, Jordan C, Blumenthal R

Journal of the American College of Cardiology
 55(12):1169-1177, Mar 2010

Varias organizaciones internacionales y normativas de tratamiento recomiendan la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos. La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en los países desarrollados y una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En una persona de 50 años, el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en algún momento de la vida está estimado en un 52% para los hombres y un 39% para las mujeres. Sin embargo, estos porcentajes varían ampliamente según los factores de riesgo presentes. Por ese motivo, la valoración del riesgo cardiovascular es fundamental para guiar el tratamiento preventivo de pacientes que, a pesar de estar asintomáticos, presentan un riesgo elevado de sufrir una enfermedad cardiovascular.

Se han descrito múltiples algoritmos para calcular el riesgo cardiovascular de pacientes individuales. La mayoría de ellos considera los factores de riesgo clásicos como la edad, el sexo, la presión arterial, el tabaquismo, la presencia de diabetes mellitus y las concentraciones plasmáticas de lípidos. Algunos sistemas de evaluación más reciente incorporan factores de riesgo adicionales, como el uso de medicación antihipertensiva, la concentración sérica de proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus), la concentración de hemoglobina glucosilada, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz y una mala condición

socioeconómica. Es interesante destacar que según el sistema de cálculo de riesgo utilizado, un mismo paciente puede ser clasificado en diferentes niveles de riesgo. Por este motivo, es importante no olvidar que estos sistemas son simplemente herramientas que ayudan al juicio clínico y de ninguna manera lo reemplazan.

Uno de los sistemas de puntaje más utilizados es el *Framingham Risk Score* (FRS), que permite estimar el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular a 10 años en pacientes asintomáticos. Los factores de riesgo considerados son la edad, el sexo, los niveles de colesterol total, de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), la presión arterial y el tabaquismo. Es un sistema de aplicación clínica sencilla y que se encuentra extensamente validado. De hecho, el *National Cholesterol Education Program* ha incorporado este sistema a su normativa de tratamiento *Adult Treatment Panel III*. En este caso, se agregó la concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) como un nuevo factor de riesgo que permite orientar el tratamiento hipolipemiante. A pesar de su solidez y facilidad de uso, un inconveniente grande del FRS es su aplicabilidad limitada a poblaciones europeas y asiáticas. Por ese motivo, en la población europea se utiliza más frecuentemente el *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE), un sistema que calcula el riesgo a 10 años de un evento ateroesclerótico mortal, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o aneurisma aórtico. Los factores de riesgo considerados son la edad, los niveles de colesterol total, la relación entre el colesterol total y el HDLc, la presión arterial sistólica y el tabaquismo. Otros sistemas de evaluación del riesgo son el de Reynolds, el *ASSIGN* (*Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) y el *QRISK* (*QRESEARCH cardiovascular risk algorithm*). Es destacable que tanto el *ASSIGN* como el *QRISK* incorporan el estado socioeconómico del paciente como factor de riesgo, lo que permite considerar la relación entre las desigualdades sociales y el riesgo cardiovascular.

Uno de los aspectos interesantes a considerar con respecto a la estimación del riesgo cardiovascular es el intervalo de tiempo que se tendrá en cuenta para la predicción. La mayoría de los sistemas de evaluación calculan el riesgo a 10 años, lo cual puede brindar una falsa sensación de seguridad en pacientes jóvenes. En estos casos, el peso de la edad es muy elevado, por lo que incluso con factores de riesgo presentes el riesgo a 10 años será bajo. Por ese motivo, se recomienda que en individuos jóvenes se realice la estimación del riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular durante toda la vida y no sólo a 10 años. Por último, es importante la validación de sistemas de puntaje exclusivamente clínicos que no utilicen parámetros de laboratorio, ya que estos podrían ser aplicados en países en vías de desarrollo.

En conclusión, la mayoría de las organizaciones internacionales recomienda la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes asintomáticos. La *American Heart Association* recomienda la utilización del FRS, mientras que la *European Society of Cardiology* sugiere el uso del SCORE. De cualquier modo, ningún sistema es perfecto y todos los pacientes, independientemente del riesgo, deben ser alentados a mantener una dieta y un estilo de vida saludables.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113567

Contacto Directo

con expertos

Los lectores de Trabajos Distinguidos pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P. Localidad País Teléfono
 desea consultar al Dr..... lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....
 Firma

.....
 Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección Trabajos Distinguidos y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	Riesgo Cardiometaabólico y Obesidad	• Dra. N. Garro, Universidad del Salvador, 1056, Buenos Aires, Argentina
1	Tendencias desde 1995 hasta 2006...	• Dr. R. Jiménez García. Rey Juan Carlos University, 28922, Madrid, Alcorcón, España
2	La Inflamación Vasculare en la Obesidad...	• Dr. S. Jelic. Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, NY 10032, Nueva York, Nueva York, EE.UU.
3	Las Variaciones en la Enfermedad...	• Dr. T. Brown. University of Alabama at Birmingham, Division of Cardiovascular Diseases, AL 35294, Birmingham, Alabama, EE.UU.
4	Presión Sanguínea y Calcificación...	• Dr. N.E. Jensky. University of California San Diego, Department of Family and Preventive Medicine, CA 92037, La Jolla, California, EE.UU.
5	Medición de la Presión Arterial...	• Dr. M.G. Myers. Sunnybrook Health Sciences Centre, A-202, M4N 3M5, Toronto, Ontario, Canadá
6	Aumento de los Niveles de...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
7	Las Proyecciones a Futuro del Efecto...	• Dr. K. Bibbins-Domingo. University of California, CA 94143-1364, San Francisco, California, EE.UU.
8	El Consumo de Bebidas Azucaradas...	• Dr. F.B. Hu. Department of Nutrition, Harvard School of Public Health, MA 02115, Boston, Massachusetts, EE.UU.
9	La Concentración de Hemoglobina...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
10	Analizan el Efecto de la Rosuvastatina...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
11	La Calcificación de las Coronarias...	• Dr. A. Lerman. Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, MN 55905, Rochester, Minesota, EE.UU.
12	Ciertos Biomarcadores Inflamatorios...	• Dr. N. S. Jenny. Department of Pathology, University of Vermont College of Medicine, VT 05446, Colchester, Vermont, EE.UU.
13	La Obesidad Facilita la Aparición...	• Dr. R. M. Cooper-DeHoff. Department of Pharmacotherapy and Translational Research, College of Pharmacy, University of Florida, FL 32610-0486, Gainesville, Florida, EE.UU.
14	Las Estatinas Reducen el Contenido...	• Dr. D. N. Tziakas. University Cardiology Department, Medical School, Democritus University of Thrace, 68100, Alejandrópolis, Grecia
15	La Utilidad de la Valoración del Riesgo...	• Dr. J. S. Berger. Leon H. Charney Division of Cardiology, New York University School of Medicine, NY 10016, Nueva York, EE.UU.

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciados	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de los siguientes factores de riesgo cardiovascular se modificó favorablemente entre 1995 y 2006 en los sujetos diabéticos de 65 años o más de España?	A) El tabaquismo. B) La obesidad. C) La hipertensión. D) Todos ellos.
2	¿Cuál de las siguientes proteínas actúa como un marcador de inflamación vascular?	A) La sintasa de óxido nítrico. B) La sintasa de óxido nítrico activada. C) El factor nuclear kappa-B. D) La nitrotirosina.
3	¿Cuál de estos parámetros se incluyen en todas las definiciones reconocidas del síndrome metabólico?	A) El incremento de la circunferencia de cintura. B) La hipertrigliceridemia y la hiperglucemia. C) Los niveles bajos de colesterol unido a HDL. D) Todas son correctas.
4	Señale la opción correcta con respecto a la relación entre las variaciones de la presión arterial y la presencia de calcificaciones arteriales:	A) En las mujeres < 60 años hay mayor asociación entre hipertensión diastólica y calcificación vascular. B) Todos los lechos vasculares responden en forma similar al aumento de la presión arterial. C) La calcificación depende del grado de rigidez aórtica. D) La asociación entre la hipertensión y las calcificaciones vasculares depende de la edad.
5	Señale cuál de las siguientes representa una ventaja de la medición automatizada de la presión arterial en el consultorio:	A) Los valores se correlacionan con la presión arterial media ambulatoria en vigilia. B) Aumenta el efecto de guardapolvo blanco. C) Los valores se correlacionan con las mediciones manuales en el consultorio. D) Todas son correctas.
6	¿Qué efectos ejerce el tratamiento con rosuvastatina sobre el metabolismo de la vitamina D?	A) Aumenta la concentración de la 25-hidroxivitamina D y de la 1,25-dihidroxivitamina D. B) Aumenta la concentración de la 25-hidroxivitamina D y disminuye la de 1,25-dihidroxivitamina D. C) Disminuye la concentración de la 25-hidroxivitamina D y de la 1,25-dihidroxivitamina D. D) Depende de la concentración basal de la vitamina.
7	¿Cuál de los siguientes subgrupos obtiene mayor beneficio de la reducción de la ingesta de sal con respecto a la incidencia de accidente cerebrovascular?	A) Hombres. B) Mujeres. C) Ancianos. D) Negros.
8	Señale la opción correcta con respecto a los efectos conocidos de las siguientes bebidas.	A) Las bebidas azucaradas aumentan el riesgo de padecer diabetes y enfermedades cardiovasculares. B) Las bebidas azucaradas que contienen fructosa promueven la secreción de mediadores inflamatorios. C) La ingesta de jugo de frutas debería realizarse en cantidades moderadas. D) Una taza de leche entera aporta 85 kcal.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentos	Opción
1	El tabaquismo.	Con excepción del tabaquismo, los restantes factores de riesgo cardiovascular fueron más frecuentes en 2006 respecto de 1995.	A
2	El factor nuclear kappa-B.	El factor nuclear kappa-B es un marcador de inflamación vascular; las sintasas de óxido nítrico, marcadores de producción y actividad del óxido nítrico endotelial, y la nitrotirosina, del estrés oxidativo.	C
3	Todas son correctas.	El incremento de la presión arterial sistólica y la presión de pulso en sujetos mayores de 60 años se asocia con mayor grado de calcificación vascular respecto de los individuos menores de 60 años. En este grupo, también se halló mayor grado de asociación entre la hipertensión arterial y la calcificación vascular.	D
4	La asociación entre la hipertensión y las calcificaciones vasculares depende de la edad.	El incremento de la presión arterial sistólica y la presión de pulso en sujetos mayores de 60 años se asocia con mayor grado de calcificación vascular respecto de los individuos menores de 60 años. En este grupo, también se halló mayor grado de asociación entre la hipertensión arterial y la calcificación vascular.	D
5	Los valores se correlacionan con la presión arterial media ambulatoria en vigilia.	Este procedimiento prácticamente elimina el efecto del guardapolvo blanco. Los resultados son significativamente menores que los obtenidos por control manual en el consultorio y son equiparables a las medias de la presión arterial ambulatoria en vigilia.	A
6	Aumenta la concentración de la 25-hidroxivitamina D y de la 1,25-dihidroxivitamina D.	La rosuvastatina se asocia con un aumento de la concentración de la 25-hidroxivitamina D y de la 1,25-dihidroxivitamina D.	A
7	Mujeres.	El efecto beneficioso sobre la incidencia de accidente cerebrovascular sería más notorio en las mujeres que en los hombres.	B
8	Una taza de leche entera aporta 85 kcal.	En un estudio de cohorte se asoció el consumo de jugo de frutas con el aumento de la incidencia de DBT2. El jugo de frutas disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno gracias a su contenido de flavonoides y aporta vitaminas y nutrientes. Sin embargo, su alto contenido de azúcar y calorías motiva aconsejar su consumo en cantidades moderadas.	D