



# REVISTA URUGUAYA DE Medicina Interna

Órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

suplemento

CURSO DE LAS CLINICAS MEDICAS  
DEL HOSPITAL DE CLINICAS 2016

**Factores de riesgo  
cardiovascular:**

**Soluciones prácticas a  
problemas frecuentes**

22, 23 Y 24 DE AGOSTO de 2016

#1

agosto

2017



**REVISTA URUGUAYA  
DE MEDICINA INTERNA**

**CONSEJO EDITORIAL**

**Director**

Dra. Mabel Goñi  
Profesor Director Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR.  
Uruguay

**Secretaría Científica**

Dra. Mercedes Perendones  
Profesor Agregado Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR

**Cosecretaría Científica**

Dr. Alvaro Danza  
Profesor Agregado Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Marcelo Valverde  
Profesor Adjunto Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR

Dra. Verónica Torres  
Profesor Agregado Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR

Dra. Paola Sposito  
Profesor Adjunto Clínica Médica  
Facultad de Medicina. UdelaR.

Dr. Abayubá Perna  
Profesor Agregado Instituto de Neurología  
Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Fernando Martínez  
Profesor Adjunto Neurocirugía  
Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Conrado Medici Olaso  
Profesor Adjunto Neuropediatría  
Facultad de Medicina. UdelaR

**Bibliotecóloga**

Lic. María Noel Fontes

**Diseño gráfico**

Diego López Brandón

**SOCIEDAD MEDICINA INTERNA  
DEL URUGUAY**

**Presidente**

Dra. Mercedes Perendones

**Past-president**

Dr. Mario Llorens

**Vicepresidente**

Dra. Andrea Vaucher

**Secretaria general**

Dr. Gustavo Bruno

**Tesorera**

Dra. Cecilia Cerqueiro

**Secretaría**

Sra. Verónica Waiss

**Página web**

<http://www.medicinainterna.org.uy>

**Responsable:** Sr. Martín Soto

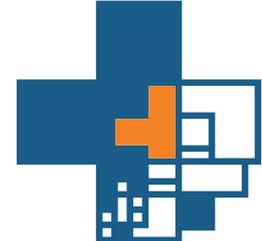
Revista Uruguaya de Medicina Interna está inscrita en el Ministerio de Educación y Cultura en tomo XVI fojas: 173 (Art 4to Ley 16.099) y tiene el ISSN: 2393-6797

Contacto: [revistauruguayamedicinainterna@gmail.com](mailto:revistauruguayamedicinainterna@gmail.com)

Revista Uruguaya de Medicina Interna es producida por la Sociedad Uruguaya de Medicina Interna. Dirección: Yaguarón 1407 apto 619, Montevideo – Uruguay. Teléfono: (005982)29002640. Correo electrónico: [smiuruguay@gmail.com](mailto:smiuruguay@gmail.com)

Revista Uruguaya de Medicina Interna tiene como objetivo la difusión de la producción intelectual en un marco de calidad y va dirigida al cuerpo médico nacional e internacional. La revista aparece tres veces al año (abril, agosto, diciembre) y cuenta con número variable de suplementos. The journal appears three times a year (april, august, december) and variable suppl.

El Director responsable, secretarios científicos y comité de arbitraje actúan como colaboradores honorarios. La reproducción total o parcial en forma idéntica o modificada por cualquier sistema o medio electrónico no autorizada por los editores viola derechos reservados.



## SUMARIO

<b>¿Estatinas para todos?</b> .....	<b>6</b>
Dra. Gimena Beloqui / Dr. Rodrigo Andrade / Dra. Natalia Miranda / Dra. Silvia Lissmann / Dr. Marcelo Valverde	
<b>Dislipemia aterogénica</b> .....	<b>10</b>
Dra. Mariana Brin / Dr. Rodrigo Andrade / Dra. Natalia Miranda / Dr. Marcelo Valverde / Dra. Silvia Lissmann	
<b>Indicaciones de estatinas en el paciente diabético:</b> .....	<b>13</b>
Dra. Sara Hernández / Dra. Silvana Estrada / Dr. Martín Collares / Dr. Marcelo Valverde / Dra. Silvia Lissmann / Dra. Natalia Miranda	
<b>Efectos adversos musculares de las estatinas</b> .....	<b>17</b>
Dr. Leonardo Oliva / Dra. Soledad Sosa / Dr. Marcelo Valverde / Dra. Silvia Lissmann / Dra. Natalia Miranda	
<b>Estatinas e hígado</b> .....	<b>19</b>
Dr. Julio Spiess / Dra. Soledad Sosa / Dr. Marcelo Valverde / Dra. Silvia Lissmann / Dra. Natalia Miranda	
<b>Tratamiento farmacológico del tabaquismo</b> .....	<b>23</b>
Dr. Darwin Cordovilla / Dr. Alber Higuera / Dra. Antonella Pippo / Dra. Carolina Parodi / Dra. Isabel Fernández / Psic. Mary Barros / Dra. Laura Llambí	
<b>Cesación del tabaquismo en pacientes internados</b> .....	<b>29</b>
Dr. Bruno Mirza / Dra. Selva Romero / Dra. Isabel Fernández / Dra. Carolina Parodi / Psic. Mary Barros / Dra. Laura Llambí	
<b>Mitos y realidades en tabaquismo sobre cesación abrupta versus gradual y cigarrillo electrónico</b> .....	<b>33</b>
Dra. Virginia Núñez / Dra. Verónica Boscani / Dr. Mauricio Minacapilli / Dra. Isabel Fernández / Dra. Carolina Parodi / Lic. Ps. Mary Barros / Dra. Laura Llambí	
<b>Tratamiento de la hipertensión arterial</b> .....	<b>37</b>
Dr. Washington Vignolo	

<b>El corazón en la hipertensión arterial</b> .....	<b>44</b>
Dr. Sebastián Rosano Zanetti / Dra. Limay Vázquez / Dr. Washington Vignolo	
<b>Estados hipertensivos del embarazo y riesgo cardiovascular futuro</b> .....	<b>55</b>
Dra. Carolina De Los Santos / Dra. B Sottolano / Dra. Mariana Cora / Dr. Leonardo Sosa	
<b>Factores y marcadores de riesgo vascular no tradicionales</b> .....	<b>60</b>
Dra. Marina Rodríguez / Dr. Ricardo Robaina / Dra. Tania Stapff / Dr. Gerardo Pérez	



CURSO DE LAS CLINICAS MEDICAS DEL HOSPITAL DE CLINICAS 2016

# Factores de riesgo cardiovascular: Soluciones prácticas a problemas frecuentes

22, 23 Y 24 DE AGOSTO de 2016  
Salón de Actos, Piso 19, Hospital de Clínicas

**CLINICA MÉDICA "A"** - PROF. DRA. GABRIELA ORMAECHEA  
**CLINICA MEDICA "B"** – PROF. DR. LEONARDO SOSA  
**CLINICA MEDICA "C"** – PROF. DR. JUAN ALONSO BAO

**Coordinación general del curso:**

Prof. Adj. Dra Verónica Pérez  
Prof. Dra. Gabriela Ormaechea

**Coordinador del Suplemento:**

Prof. Agda. Dra. Laura Llambí



# ¿Estatinas para todos?

## Introducción

**Dra. Gimena Beloqui**  
Postgrado de Endocrinología, Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad en nuestro medio.

Su prevención está constituida por el conjunto de acciones que tienen como objetivo controlar los diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV), implementando cambios en el estilo de vida, en conjunto o no con la indicación de fármacos.

**Dr. Rodrigo Andrade**  
Asistente de Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Dentro de los FRCV ES bien conocido el rol de las dislipemias, especialmente de La hipercolesterolemia, en el desarrollo y progresión de la ECV.

El LDL es el principal transportador de colesterol en plasma y el objetivo central en las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, estando más que demostrado el impacto que la disminución del mismo tiene sobre el riesgo cardiovascular absoluto (RCVA).<sup>(1)</sup>

**Dra. Natalia Miranda**  
Asistente de Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Niveles bajos de HDL colesterol y altos de triglicéridos, están relacionados con el aumento del RCVA, sin embargo, con base en la evidencia clínica disponible, no se puede establecer la eficacia de las intervenciones en estas variables para obtener una reducción adicional del RCVA, por lo que se las debe considerar como objetivos secundarios.<sup>(2)</sup>

**Dra. Silvia Lissmann**  
Prof. Adjunto Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Los cambios en el estilo de vida y el control de los demás FRCV están recomendados en todos los pacientes<sup>(1)</sup>

La evidencia disponible muestra que el beneficio del descenso de LDL-colesterol (LDL-c) depende del nivel de riesgo inicial, por lo que, cuanto más alto sea el riesgo, más agresiva debe ser la intervención terapéutica.<sup>(3)</sup>

**Dr. Marcelo ValleOrde**  
Prof. Adjunto Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Con respecto al uso de estatinas, sus indicaciones han aumentado en los últimos años, aisladas o combinadas con otros grupos farmacológicos, lo que hace que aumente el riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas.

Las últimas guías de práctica clínica pertenecientes a la Sociedad Europea de Cardiología<sup>(1)</sup>, sobre la prevención del RCV, plantean diferentes recomendaciones sobre el uso de estatinas según se trate de pacientes con ECV establecida (prevención secundaria), o de pacientes sin ECV (prevención primaria).

## Estatinas en prevención primaria y secundaria

### Prevención primaria

Múltiples estudios clínicos randomizados, revisiones sistemáticas y meta-análisis han abordado el tema sobre la indicación de estatinas en la prevención primaria por lo que la evidencia disponible es amplia y no del todo concluyente.<sup>(4-9)</sup>

Existe acuerdo en que lo primero que se debe hacer en este grupo de pacientes es valorar el RCVA, para luego adoptar la mejor decisión sobre el inicio o no estatinas.<sup>(1)</sup>

En aquellos pacientes con un RCVA alto o muy alto, el beneficio de las estatinas es contundente, sin embargo, esto no ocurre en grupos de moderado y bajo RCVA, por lo cual su indicación en estos casos es controvertida.

Por tanto, las guías de práctica clínica analizadas recomiendan:

- Pacientes con muy alto RCVA: el tratamiento con estatinas está recomendado (I B) con el objetivo de LDL-C <70 (mg/dL), o una reducción de al menos 50% (70 -135 mg/dL)
- Pacientes con alto RCVA: el tratamiento con estatinas está recomendado (IB) con el objetivo de LDL-C <100 mg/dL, o una reducción de al menos 50% (100 y 200 mg/dL)
- Pacientes con RCVA moderado/bajo: descenso de LDL-C a < 115 mg/dL (II a C)

Estas mismas guías sugieren el uso de No HDL-c como objetivo adicional, ya que incluye todas las lipoproteínas aterogénicas. Este objetivo se obtiene sumando 30 mg/dl al objetivo de LDL-c ya definido.

### Prevención Secundaria

Para este grupo de pacientes, la evidencia disponible es mucho más sólida, con claro beneficio de las estatinas.<sup>(10-12)</sup>

Debido a esto las guías recomiendan:

- Aquellos pacientes que presenten alguna evidencia de lesión ateromatosa, deberían recibir estatinas de alta intensidad (IA).
- Si por cualquier eventualidad no pudieran recibir estatinas de alta intensidad (efectos adversos o mala tolerancia) deben recibir estatinas de moderada intensidad (IA).

En la tabla 1 se describe la intensidad del tratamiento con estatinas considerando los diferentes agentes disponibles.

Alta intensidad	Moderada intensidad	Baja intensidad
Dosis de estatinas para descender <50% el nivel de LDL-C	Dosis de estatinas para descender entre 30-50% el nivel de LDL-C	Dosis de estatinas para descender <30% el nivel de LDL-C
Atorvastatina 80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 40 mg Rosuvastatina 20 mg Simvastatina 20-40 mg	Simvastatina 10 mg

**Tabla 1.** Intensidad de la dosis de estatinas. Adaptado de Goff y cols (3)

### ¿Cuándo y que fármacos asociar?

En aquellos pacientes en donde no se logran los objetivos planteados, o en los que no pueden recibir dosis máximas de estatinas, se deben asociar fármacos para alcanzar los valores "objetivo". Según la evidencia clínica disponible hasta el momento, la única asociación que logra reducir el RCV es la de estatinas con ezetimibe<sup>(13,14)</sup>

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, las guías de práctica clínica recomiendan:

- Pacientes con muy alto RCVA en tratamiento con estatinas y LDL >100 mg/dL: Asociar Estatinas/Ezetimibe (IA)
- Pacientes con muy alto RCVA en tratamiento con estatinas y LDL 70-100 mg/dL: Asociar Estatinas/Ezetimibe (IIA)

En cuanto a la asociación de estatinas con fibratos, un estudio publicado en el año 2010<sup>(15)</sup>, comparó la asociación de simvastatina con fibratos vs. estatinas más placebo en casi 5500 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), no encontrando diferencias significativas a favor del uso de estatinas con fibratos. Sin embargo al analizar el subgrupo de pacientes que presentaron TG mayor a 204 mg/dl y HDL menor a 34 mg/dl, existió una tendencia a la significación estadística (p=0.06) con reducción de eventos (IAM no fatal, stroke no fatal, mortalidad CV) de 31%. Por lo tanto de acuerdo a las guías la asociación de estatinas y fibratos puede ser considerada en pacientes con las características referidas, pero no de forma sistemática en pacientes con diabetes y dislipemia aterogénica.

Cabe destacar que la asociación utilizada en el estudio referido (ACCORD) fue simvastatina y fenofibrato. No existe evidencia publicada para recomendar el uso de estatinas con ciprofibrato, aunque la experiencia clínica en el medio ha sido buena. Existe una fuerte recomendación en no asociar estatinas con gemfibrozil, dado su mayor potencial de interacciones con aumento en el riesgo de toxicidad muscular y hepática con esta combinación.

### ¿Existen nuevas terapias?

Recientemente ha sido publicado un ensayo clínico controlado<sup>(16)</sup> que comparó el uso de estatinas más inhibidores de la pro-proteína convertasasubtilisina/kexina tipo 9 (PSCK9) vs. estatinas como monodroga a dosis máxima o combinada con ezetimibe en pacientes con LDL > a 70 md/ dl.

Dicho ensayo demostró un descenso significativo de los valores de LDL en el grupo estatinas-PSCK9, por lo cual la FDA recomienda el uso de los inhibidores de PSCK9 para:

- Hipercolesterolemia familiar
- ECV establecida con LDL-C “no objetivo” con dosis máximas de estatinas más ezetimibe

Como desventaja de estos fármacos cabe mencionar su alto costo y escasa disponibilidad.

A modo de resumen, a continuación se mencionan conceptos claves a recordar:

- Pacientes en prevención secundaria: deben recibir estatinas a dosis de alta intensidad
- Pacientes en prevención primaria: tratamiento individualizado según RCVA
- ¿Deben asociarse fármacos?: se recomienda el tratamiento con estatinas + ezetimibe en determinado grupo seleccionado de pacientes
- ¿Existen nuevas terapias hipolipemiantes?: si, los Inhibidores de la PCSK9, con indicaciones precisas

## Bibliografía

- 1- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;28(19):2375–414. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726041>
- 2- NICE. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. 2014;(April 2007):1–55. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/1-recommendations>
- 3- Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;63(25 PART B):2935–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.005>
- 4- Taylor F, Af M, Thm M, Burke M, G DS, Ward K. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease ( Review ). *Cochrane Rev*. 2013;(1).
- 5- Current membership of the CTT. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;376(9753):1670–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
- 6- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. 1998;279(20):1615–22.
- 7- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;380(9841):581–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
- 8- Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2006;368(9542):1155–63. Available from: [http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606694725npapers3://publication/doi/10.1016/S0140-6736\(06\)69472-5](http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606694725npapers3://publication/doi/10.1016/S0140-6736(06)69472-5)
- 9- Hickok J, Avery TR, Lankiewicz J, Gombosov A, Terpstra L, Hartford F, et al. *New England Journal*. 2014;2255–65.
- 10- Trialists CT. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–78.
- 11- Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;9(6):S1–122. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.002>
- 12- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349–57.

- 13- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):495–507.
- 14- Cannon CP, Blazing M a., Giugliano RP, McCagg A, White J a., Theroux P, et al. Protocol - Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(25):2387–97. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1410489> \n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039521>
- 15- Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Health P, Sciences HH, et al. *New England Journal. Hosp Med*. 2008;2008:1547–59.
- 16- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(16):1489–99. Available from: <http://www.nejm.org.ezp.prod1.hul.harvard.edu/doi/full/10.1056/NEJMoa1501031> \n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25773378>

# Dislipemia aterogenica

## Introducción

### **Dra. Mariana Brin**

Residente de Medicina Interna,  
Clínica Médica "A" Hospital de  
Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

### **Dr. Rodrigo Andrade**

Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dra. Natalia Miranda**

Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dr. Marcelo Valverde**

Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dra. Silvia Lissmann**

Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en la población adulta de los países desarrollados, y su frecuencia se encuentra en franco aumento en aquellos en vías de desarrollo. Su etiología es multifactorial, estando determinada tanto por factores modificables como no modificables. Dentro de los primeros se encuentran 4 factores que pueden catalogarse como principales: tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes y dislipemias. La dislipemia aterogénica consiste en un perfil particular dentro de los trastornos del metabolismo lipídico, con c-LDL normal o ligeramente elevado, ascenso de TG y No HDL-c, y descenso de c-HDL. El tratamiento global debe tener como objetivo controlar todas las fracciones lipídicas.

## Importancia

Las dislipemias son un conocido factor de riesgo cardiovascular (FRCV), por lo cual su conocimiento y manejo tiene un impacto significativo en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y en los costos en salud derivados de las mismas. Además son entidades subdiagnosticadas y por tanto, inadecuadamente tratadas y controladas. El estudio ENRICA (Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular) llevado a cabo por epidemiólogos en España, observó que un 50% de la población general presenta hipercolesterolemia (>200 mg/dL), 45% tienen cifras de c-LDL mayores a 130 mg/d, en el 23% y 12% de hombres y mujeres (respectivamente) se observa hipertrigliceridemia (>150 mg/dL), y 25% de los hombres y 26% de las mujeres tienen c-HDL bajo. Este mismo estudio muestra que tan solo la mitad de los pacientes conoce su trastorno, y un 44% se encuentran bajo tratamiento. La dislipemia aterogénica es la alteración del metabolismo lipídico más frecuente en pacientes portadores de coronariopatía. Es un desorden muy común, predominantemente en diabéticos tipo 2 (DM2), con síndrome metabólico u obesidad central, lo que les confiere un elevado riesgo cardiovascular (RCV).

## Definición conceptual

La dislipemia aterogénica es una alteración lipídica asociada a un elevado RCV; por ello es considerada como un fenotipo lipoproteico aterogénico. Como ya fue mencionado, se caracteriza por la presencia de colesterol HDL (c-HDL) bajo, triglicéridos (TG) elevados y una proporción elevada de partículas LDL pequeñas y densas -muy susceptibles a la oxidación- con o sin aumento moderado de c-LDL. Así mismo suele estar aumentado el colesterol no-HDL, consistente en lipoproteínas aterogénicas, todas ellas ricas en Apo B. Por esta razón, el c-LDL aislado subestima el riesgo cardiovascular. Otras alteraciones presentes son: descenso de apolipoproteína A1, aumento de apo-lipoproteína C3, aumento del cociente apoB/CT, aumento de fracciones remanentes de triglicéridos, incremento de la actividad CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol), aumento de la actividad LH (lipasa hepática), y descenso de la actividad LpL (lipoprotein lipasa).

## Rol del colesterol HDL

El c-HDL es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular. Se ha observado que las concentraciones plasmáticas bajas de c-HDL determinan un riesgo de cardiopatía isquémica similar al de los pacientes con concentraciones elevadas de c-LDL. Esto se debe a que niveles bajos de c-HDL conllevan una disminución de su poder anti-aterogénico. El aumento del RCV es independiente del nivel de c-LDL, y se observa incluso con c-LDL dentro de valores objetivos. Está demostrado que por cada 1 mg/dl de ascenso en los niveles de c-HDL se produce un descenso del riesgo CV en un 2% en varones y de hasta un 3% en mujeres. Se ha planteado clásicamente al transporte reverso del colesterol como mecanismo por el cual el c-HDL protegería contra el desarrollo de aterosclerosis. Este mecanismo se basa en la capacidad de las partículas de c-HDL para transportar el colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado para su posterior eliminación. En los últimos años se han propuesto otros mecanismos, entre ellos la capacidad de HDL para prevenir la oxidación de las LDL y su propiedad anti-inflamatoria intrínseca.

## Rol de los triglicéridos

Algunos estudios concluyen que la hipertrigliceridemia constituye un FRCV independiente, si bien para otros son un marcador de la dislipemia aterogénica citada. En efecto no se ha demostrado una relación directa entre hipertrigliceridemia y enfermedad coronaria. Entre los principales mecanismos aterogénicos de los triglicéridos se destacan los siguientes: 1. favorecen el depósito de lípidos en la íntima, 2. predisponen a la trombosis, tanto por aumento de factores de la coagulación como por deterioro de la fibrinólisis, y 3. estimulan la producción de citoquinas y otras sustancias pro-inflamatorias.

## Rol de las LDL

El número de partículas LDL pequeñas y densas es independiente de los valores de colesterol total y del valor de c-LDL calculado en el lipidograma. Se debe sospechar su aumento en pacientes con fenotipo de insulioresistencia y No HDL alto. Se ha observado una relación entre el tamaño de las LDL y la concentración de VLDL y TG. Con trigliceridemias superiores a 200 mg/dL, las LDL pasan a ser más pequeñas y densas, conocidas como de fenotipo B. Este efecto podría ser reversible, ya que en algunos estudios se probó que con TG menores a 140 mg/dL las partículas de LDL retornan a fenotipo A (tamaño grande). Este efecto parece asociarse además a resistencia periférica a la insulina. Los principales mecanismos por los cuales las LDL pequeñas y densas son aterogénicas serían los siguientes: 1. mayor susceptibilidad a depositarse en el espacio subendotelial, 2. mayor facilidad para oxidarse, 3. mayor afinidad por el receptor de LDL, y 4. mayor afinidad por los receptores de los macrófagos vasculares.

## Diagnóstico

Se recomienda el screening para detectar dislipemias aterogénicas en aquellos pacientes que presenten coronariopatía, insulinoresistencia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, obesidad, o hiperlipemia familiar combinada.

El diagnóstico se basa en el lipidograma, que debe realizarse en las siguientes condiciones:

- 1) Dieta habitual con peso estable las 2-3 semanas previas.
- 2) Ejercicio físico, consumo de alcohol y de tabaco habituales las 2-3 semanas previas.
- 3) Evitar ejercicio físico intenso en las 24h previas.
- 4) Suspendir medicación no imprescindible el mes previo.
- 5) No debe estar cursando enfermedad aguda.
- 6) En caso de IAM debe obtenerse en las primeras 24h o luego de tres meses.
- 7) En embarazadas debe ser posterior a la lactancia.
- 8) El ayuno previo de 10 -12h es indispensable.

Para el diagnóstico dislipemia, se requieren al menos dos determinaciones alteradas del perfil lipídico separadas entre 1 semana y 3 meses. De existir una diferencia mayor a 25% para CT o a 65% para TG, se debe obtener una tercera muestra.

## Tratamiento no farmacológico

Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado la importancia de los cambios en el estilo de vida en el tratamiento de las dislipemias. Dentro de dichos cambios se destacan: el ejercicio físico, mantener un peso óptimo o descenso ponderal ante sobrepeso u obesidad, plan de alimentación saludable y la cesación de tabaquismo.

### Ejercicio físico

Está demostrada la relación entre nivel de actividad física y la reducción del riesgo cardiovascular. Se reconocen tres tipos de actividad física: la de la vida cotidiana, la asociado al trabajo, y la que se realiza durante el tiempo libre. Esta última debe ser planificada, estructurada y repetitiva para ser considerado ejercicio físico. Esta actividad puede cuantificarse por METs, que son medidas de metabolismo que varían según sexo, edad y grado de entrenamiento. El consumo en METs estando en reposo es de aprox. 1kcal/minuto, por lo cual en un día implica entre 1200 y 1500 kcal. Está pautado cuántos METs se consumen en distintos tipos de actividad, y se ha demostrado que el mayor beneficio cardiovascular se obtiene con una actividad semanal de 1000-2000kcal. Esto permite estimar para cada paciente en base a su peso, que actividad

debe realizar, de forma individualizada y adaptada a los niveles previos de actividad física. Los ejercicios más recomendados son los que abarcan grandes grupos musculares de forma rítmica y continua, con intensidad y duración moderadas. De forma global, es recomendable el ejercicio aeróbico, al menos moderado, y con una frecuencia diaria, o como alternativa 45 minutos por sesión, al menos tres veces a la semana- en días alternos.

### Normopeso

La obesidad constituye la segunda causa evitable de muerte luego del tabaquismo, por lo cual el mantener un peso normal debe ser considerado un objetivo central dentro de los cambios del estilo de vida.

### Plan de alimentación saludable

Es un pilar fundamental en el control de las dislipemias, aunque por sí sola no logra descensos de c-LDL mayores al 15%. Es más eficaz para el descenso de TG. Un importante marcador de calidad de dieta es la cantidad de frutas y verduras consumidas por un individuo. Se consideran medidas esenciales: limitar la ingesta de sodio y de alcohol, moderar el consumo de proteínas y azúcares simples, y minimizar el consumo de grasas saturadas, grasas trans y colesterol.

### Tabaquismo

Si bien será abordado en otro módulo, se debe mencionar que el tabaquismo constituye una de las primeras causas de muerte evitables en el mundo. En relación a las dislipemias, el consumo de tabaco se asocia a descenso en los niveles de c-HDL, siendo esta alteración dos veces más frecuente en fumadores que en no fumadores. El cese de consumo de tabaco se asocia con mejoría en el lipidograma, principalmente con aumento del c-HDL, aunque en algunos estudios también demostraron asociación con reducción en el nivel de triglicéridos.

### Tratamiento farmacológico

En términos generales, el principal objetivo de tratar la dislipemia aterogénica es evitar el desarrollo de las complicaciones propias de la aterosclerosis (cardiopatía isquémica, ataques cerebro-vasculares, y arteriopatía periférica). El principal grupo de fármacos, con impacto demostrado en los objetivos planteados, son las estatinas, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. Uno de los principales objetivos del tratamiento consiste en el descenso de c-LDL, dado que una disminución de 38.6 mg/dL de dicha fracción lipídica, ha demostrado reducir entre un 20-25% la probabilidad de infarto no mortal y mortalidad cardiovascular global. Cuando las estatinas no son suficientes para alcanzar objetivos planteados, se pueden asociar otros fármacos como ezetimibe, fibratos, niacina u omega 3. El tratamiento farmacológico será abordado con mayor profundidad en otras secciones de esta publicación.

### Bibliografía

- 1- Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-1878.
- 2- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation.* 2013;01.cir.0000437738.63853.7a, published online before print November 12, 2013.
- 3- Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en atención primaria
- 4- Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Ferreras Amez JM, et al. Dislipemias: manejo de las dislipemias en atención primaria. Barcelona: semFYC; 2012.
- 5- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines in Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of The European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-1701.
- 6- Schedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (3):CD004371.

# Indicaciones de estatinas en el paciente diabético:

¿Riesgo real de diabetogénesis?

## ¿Estatinas para todos los diabéticos?

**Dra. Sara Hernández**  
Postgrado de Medicina Interna,  
Clínica Médica "A" Hospital de  
Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad frecuente cuya prevalencia ha ido "in crescendo" debido a cambios en el estilo de vida, al aumento en la edad de la población, así como por la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad<sup>1</sup>. Estas alteraciones determinan resistencia a la insulina, alteración en la que confluyen una serie de defectos metabólicos que se expresan con hipertensión arterial, alteraciones del perfil lipídico e hiperglucemia. Este perfil metabólico determina un aumento en la prevalencia de la enfermedad cardiovascular (ECV). La DM2 asocia un elevado riesgo de ECV, siendo esta la principal causa de morbimortalidad. El abordaje del paciente con DM2 consiste en tratar los factores de riesgo modificables como el tabaquismo, obesidad, hiperglucemia, hipertensión arterial y dislipemia<sup>2</sup>.

**Dra. Silvana Estrada**  
Postgrado de Medicina Interna,  
Clínica Médica "A" Hospital de  
Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

La dislipemia típica del paciente diabético, denominada dislipemia aterogénica, se caracteriza por la asociación de hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y valores normales o moderadamente elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), pero con una elevada proporción de partículas LDL pequeñas y densas con alto poder aterogénico. A pesar de que el colesterol asociado a LDL (LDL-c) calculado en el perfil lipídico no se encuentra típicamente elevado, la reducción del LDL-c es el primer objetivo en prevención primaria y secundaria de la ECV en la DM2. El cálculo de No HDL colesterol (No HDL-c) incluye a todas las lipoproteínas aterogénicas y se plantea como un objetivo igual o más representativo en este grupo de pacientes.

**Dr. Martín Collares**  
Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

Los inhibidores de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A reductasa (HMG-CoA), conocidos como estatinas, constituyen el grupo farmacológico más efectivo para disminuir las concentraciones de LDL-c. Numerosos estudios han demostrado los beneficios clínicos de las estatinas en distintos escenarios para la prevención cardiovascular<sup>3</sup>. El análisis de los subgrupos con DM2 en los estudios 4S, CARE, LIPID y HSP ha demostrado la disminución de episodios cardiovasculares y mortalidad total en pacientes diabéticos tratados con estatinas. En el análisis de los subgrupos con DM2 del estudio ASCOT-LLA con atorvastatina también se observó una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares, aunque sin una clara significación estadística. Sin embargo, en el estudio CARDS17 en pacientes con DM2, incluso con niveles bajos de LDL-c, la atorvastatina ha demostrado una reducción de los mismos. Teniendo presente que el descenso del LDL-c se asocia de forma directa y lineal con la reducción del riesgo cardiovascular, las guías de práctica clínica para el tratamiento de la dislipemia en los pacientes con DM2 han reducido progresivamente los objetivos terapéuticos de LDL-c. Las guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Arteriosclerosis establecen que en los pacientes con ECV manifiesta, el objetivo de LDL-c debe ser inferior de 70 mg/dl utilizando estatinas a dosis altas.

**Dr. Marcelo Valverde**  
Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

**Dra. Silvia Lissmann**  
Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

**Dra. Natalia Miranda**  
Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

## "Dislipemia diabética" y su tratamiento

Cómo ya fue analizado, los pacientes diabéticos tienen una elevada prevalencia de dislipemia aterogénica, lo cual incrementa el RCV global de esta población. Múltiples estudios han documentado el beneficio del tratamiento farmacológico con estatinas en la reducción de la morbimortalidad CV, tanto en prevención primaria como secundaria<sup>4</sup>.

Un metanálisis<sup>5</sup>, el CTT trial, que incluyó más de 18.000 pacientes, y 14 ensayos clínicos con una media de seguimiento de 4.3 años sobre el uso de estatinas en diabéticos, evidenció una reducción de 9% de la mortalidad global y un 13% de reducción de la mortalidad CV por cada reducción de 39 mg/dl de LDL-c .

Por su parte también queda claro que la reducción de los valores de LDL por sí misma, -aún fuera de objetivos óptimos-, disminuye el riesgo CV en el paciente diabético, lo cual refuerza la importancia de los efectos no hipolipemiantes de las estatinas. Al igual que en los pacientes sin diabetes, el mayor beneficio en términos de morbimortalidad se observa en aquellos pacientes con mayor riesgo y valores de LDL<sup>6</sup> más elevados, pero el beneficio en la disminución del riesgo

de muerte CV e IAM no fatal también se objetiva en pacientes de menor riesgo y con valores más bajos de LDL<sup>7-8</sup>. De todos modos, para definir la intensidad del tratamiento hipolipemiante es adecuado estratificar el riesgo CV del paciente diabético e individualizar el tratamiento en función de los siguientes grupos de riesgo.

**Edad mayor a 40 años:** en todos los diabéticos mayores de 40 años se recomienda el inicio de un tratamiento con estatinas al menos de moderada intensidad. En los mayores de 40 años con alto riesgo se recomienda la terapia con estatinas de alta intensidad. Este grupo incluye pacientes con enfermedad CV establecida o aquellos pacientes sin enfermedad CV establecida que cumplan con alguno de los siguientes criterios:

- LDL-c mayor o igual a 100 mg/dl
- HTA
- Tabaquismo
- Albuminuria
- Historia familiar de enfermedad CV prematura

**Edad mayor a 75 años:** Esta población de diabéticos se encuentra sub-representada en los grandes ensayos clínicos. Es seguro el uso de estatinas de alta intensidad y a altas dosis en aquellos pacientes con ECV establecida, o con otros criterios de alto riesgo. Por tratarse de una población con polifarmacia, mayores interacciones farmacológicas, y mayor susceptibilidad a efectos adversos, es conveniente individualizar las dosis y los objetivos terapéuticos.

**Edad menor a 40 años:** Esta población también se encuentra poco representada en los estudios de gran escala. En menores de 40 años sin otros factores de riesgo CV adicionales y con LDL-c menor a 100 mg/dl no están indicadas las estatinas. En el resto de los pacientes las consideraciones terapéuticas son las mismas, terapia de alta intensidad en caso de ECV establecida y terapia de moderada intensidad para los pacientes con los FRCV adicionales ya comentados.

## Las estatinas, ¿aumentan el riesgo de diabetes mellitus?

Diferentes meta-análisis indican que las estatinas pueden incrementar el riesgo de DM2<sup>9-13</sup>. El meta-análisis de Sattar<sup>13</sup> et al. demostró que el tratamiento con estatinas se asocia a un incremento del 9% en el riesgo de aparición de nuevos casos de DM2 a lo largo de cuatro años, y que este riesgo fue mayor en los pacientes más añosos. En un análisis de 13 estudios de pacientes bajo tratamiento con estatinas, que incluyeron 91140 individuos, 2 (JUPITER y PROSPER) mostraron una asociación positiva concluyente entre el tratamiento con estatinas y diabetes. En el estudio JUPITER se observó que el riesgo absoluto de DM2 después de cinco años de tratamiento fue del 1,3% en el grupo placebo frente al 1,5% en el grupo tratado con rosuvastatina, lo que representa un incremento del 28% en el riesgo de nuevos casos de DM2. Este incremento se observó fundamentalmente en aquellos individuos que o bien tenían un síndrome metabólico (41,4% del total); o bien glucemia alterada en ayunas, obesidad (índice de masa corporal [IMC] mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>) o una hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6%, parámetros asociados a un estado de pre-diabetes. En otro meta-análisis de cinco ensayos clínicos, PROVE IT-TIMI, AtoZ, TNT, IDEAL, SEARCH, que abarcó 32.752 pacientes no diabéticos, se objetivó que el tratamiento intensivo con altas dosis de estatinas incrementa el riesgo de nuevos casos de DM2 en un 12%. El riesgo de desarrollar DM2 con estatinas fue mayor para las dosis altas (dosis-dependiente) cuando se utiliza atorvastatina, simvastatina y pravastatina, pero, como era de esperar al comparar con el grupo tratado con bajas dosis de estatinas, los episodios cardiovasculares disminuyeron un 16%. Un estudio canadiense retrospectivo con 471.250 pacientes tratados con estatinas (el 48,3% en prevención primaria) durante un período de 14 años, mostró también un efecto diabetogénico de las estatinas y se asoció principalmente con aquellas de alta potencia (atorvastatina y rosuvastatina) o de moderada potencia (simvastatina), con un riesgo de 22 y 11% respectivamente para nuevos diagnósticos de DM2. Comparando dosis, aquellos tratados con dosis altas y moderadas, mostraron un 30 y 20% respectivamente, de nuevos casos de DM2. Otro estudio poblacional que incluyó a 136.966 pacientes constató, al igual que los anteriores, que el riesgo de desarrollar DM2 es superior con estatinas de alta potencia que con las de baja potencia, a los dos años del inicio del tratamiento. Este riesgo se incrementa desde los cuatro primeros meses del uso de estatinas. Finalmente, otro gran estudio poblacional realizado en el Reino Unido con una cohorte de más de dos millones de pacientes, vuelve a mostrar cómo la terapia con estatinas se asocia a un mayor riesgo de DM2, y que este aumento es más significativo cuanto mayor es la duración del tratamiento.

De acuerdo con lo expuesto, se puede concluir que existe asociación entre el uso de estatinas y desarrollo de nuevos casos de diabetes. Se trata de un efecto de clase atribuible

a todos los miembros del grupo de las estatinas, es dosis dependiente, más acusado en las estatinas de alta potencia, tiene una clara relación con la edad y dicho riesgo se incrementa en los pacientes con pre-diabetes o alto riesgo de desarrollar DM2. La European Society of Atherosclerosis ha establecido recomendaciones sobre el uso de estatinas en pacientes con alto riesgo de desarrollar DM. En ellas se indica que todos los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado en quienes se considere el uso de estatinas deberían someterse a una evaluación del riesgo de DM2 a 10 años utilizando una puntuación de riesgo validada mediante el cuestionario FINDRISC (FINnish Diabetes RiSk Score). En aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o un riesgo vascular elevado, y una puntuación de riesgo de DM2 alta o muy alta (p.ej.: puntuación FINDRISC mayor a 15), deben medirse los niveles de HbA1c y/o glucemia plasmática en ayunas antes de iniciar el tratamiento con estatinas, y evaluar de nuevo a los tres meses del inicio del tratamiento con estatinas.

## Implicancias clínicas

El uso de estatinas, incluso en prevención primaria, ha mostrado beneficios clínicos cardiovasculares, sin incrementar la mortalidad por otras causas. En la actualidad no existe ninguna evidencia que sugiera que un paciente que desarrolla DM2 durante el tratamiento con estatinas deba interrumpir dicho tratamiento<sup>14</sup>. Por el contrario, se debe mantener para controlar el alto riesgo cardiovascular de estos pacientes ya que el beneficio sobre la morbimortalidad en este grupo supera ampliamente al bajo riesgo de diabetes incidental<sup>15</sup>. Es más, en los meta-análisis analizados, los subgrupos de mayor riesgo de diabetes incidental son aquellos pacientes con alto riesgo metabólico intrínseco o pre-diabéticos. Por lo tanto, la evidencia se debe interpretar en forma cuidadosa valorando la relación riesgo/beneficio para cada paciente individual, teniendo en cuenta que en prácticamente todos los escenarios clínicos el beneficio supera al riesgo.

## Bibliografía

- 1- Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2009. Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf).
- 2- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.
- 3- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
- 4- Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
- 5- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
- 6- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
- 7- Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.; The CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
- 8- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696.
- 9- Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:1924-9.
- 10- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375: 735-42.
- 11- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.

- 12- Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348:g3244.
- 13- Sattar NA, Ginsberg H, Ray K, Chapman MJ, Arca M, Averna M, et al. The use of statins in people at risk of developing diabetes mellitus: Evidence and guidance for the clinical practice. *Atheroscler I Suppl*. 2014;15:1-15.
- 14- Aiman U, Najmi A, Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J PharmacolPharmacother*. 2014;5:181-5.
- 15- Chan JC. Risk-benefit analysis of use of statins for primary prevention of cardiovascular disease in subjects without diabetes. *J Diabetes Investig*. 2013;4:344-6.

## Efectos adversos musculares de las estatinas

### **Dr. Leonardo Oliva**

Residente de Medicina Interna,  
Clínica Médica "A" Hospital de  
Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

### **Dra. Soledad Sosa**

Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dr. Marcelo Valverde**

Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dra. Silvia Lissmann**

Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dra. Natalia Miranda**

Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

Los inhibidores de la Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima A (HMG-CoA) reductasa son fármacos extremadamente efectivos a la hora de reducir el colesterol LDL, disminuir el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, muerte por causa coronaria e incidencia de accidente cerebrovascular (ACV). Son fármacos con un perfil de seguridad aceptable. Se ha observado que algunos efectos adversos como pueden ser las mialgias aparecen con igual frecuencia si se compara con placebo. En algunos casos, la incidencia de daño muscular severo con debilidad y elevación de la CPK puede alcanzar hasta 1/10.000 pacientes-año entre quienes reciben. En la mayoría de estos casos la sintomatología y las alteraciones de la analítica de laboratorio se normalizan tras la suspensión de las estatinas.

En el estudio USAGE el 29% de los participantes reportó haber experimentado síntomas musculares mientras utilizaban estatinas, siendo en un 15% de los casos motivo de suspensión de las mismas. Los factores de riesgo para presentar, o agravar mialgias bajo tratamiento con estatinas fueron los siguientes: edad avanzada, sexo femenino, origen hispano, no exposición previa a estatinas, obesidad o sobrepeso, historia de enfermedad cardiovascular, trastornos neuro-psiquiátricos bajo tratamiento farmacológico y distiroidismos. Además, aquellos pacientes que estuviesen bajo tratamiento con fármacos que inhibieran el CYP450 se asociaban a un elevado riesgo de injuria muscular.

Se ha observado que a pesar de ser un efecto de clase, existen diferencias en cuanto al riesgo e incidencia de miopatías por esta causa. Atorvastatina, Pitavastatina, y Rosuvastatina tienen menor riesgo de interacciones "droga-droga" si se comparan con Simvastatina y Lovastatina, y por tanto menor riesgo para generar miopatía.

Se sabe que no existe evidencia de progresión de la miopatía desde formas leves a severas, que dicho evento adverso puede presentarse en cualquier momento luego de iniciado el tratamiento, y que sus efectos son dosis dependiente.

Cabe recordar que las estatinas no son las únicas drogas capaces de inducir daño muscular. Otras sustancias con perfil miopático son: drogas de abuso (alcohol, cocaína, opioides), neurolépticos y agentes psicotrópicos (haloperidol, risperidona), inmunosupresores (ciclosporina A, azatioprina), agentes antivirales (zidovudina, ritonavir, didanosina), analgésicos y antiinflamatorios (salicilatos, AINEs, glucocorticoides), fibratos (gemfibrozilo, fenofibratos), anestésicos y agentes de bloqueo neuromuscular (propofol, ketamina, succinilcolina).

Los hallazgos clínicos más comunes en la injuria muscular inducida por drogas incluyen: disconfort muscular (mialgia), debilidad muscular (miopatía), sensibilidad a la palpación, sin o con inflamación muscular (miositis), y/o mionecrosis. La forma más severa de mionecrosis es la rabdomiólisis, que corresponde a una lisis aguda y masiva de las fibras del músculo esquelético, con liberación de grandes cantidades de CPK y mioglobina en sangre. Esto puede determinar una injuria renal aguda por precipitación de mioglobina en los túbulos renales. Si bien la rabdomiólisis puede ocurrir sin dolor ni debilidad muscular, generalmente las mialgias preceden o acompañan a esta entidad. Se consideran aumentos significativos de las enzimas musculares valores por encima de cinco veces del límite superior de la normalidad medidos en dos ocasiones separadas.

En el estudio JUPITER se randomizaron 18.902 sujetos para recibir Rosuvastatina (20 mg) o placebo, con una media de seguimiento de 17 meses. El 16% de los pacientes presentaron síntomas musculares. Para ambos grupos la incidencia de miopatía fue similar y sólo se observó el desarrollo de rabdomiólisis en un paciente con Rosuvastatina. La explicación de tan baja incidencia se podría deber a un sesgo importante en la muestra, ya que la mayoría de los ensayos con estatinas excluyen a los pacientes con factores de riesgo para eventos adversos.

Un aspecto interesante desde el punto de vista clínico sería definir el mejor momento para solicitar la determinación de CPK. Según Rosenson y cols. (2014), la primera determinación se debe realizar antes de iniciar el tratamiento, ya que valores mayor de 5 veces el valor basal

contraindicarían el inicio del tratamiento. Posteriormente, mientras el paciente se encuentre bajo tratamiento, se debe solicitar CPK solo si existen síntomas, no estando justificada su determinación fuera de los dos ejemplos anteriores.

En las guías europeas para el manejo de las dislipemias se establecen las siguientes recomendaciones:

- a) si existen mialgias sin elevación de CPK continuar tratamiento
- b) si los síntomas son persistentes o no tolerables con elevaciones menores de CPK suspender las estatinas transitoriamente.
- c) si existen elevaciones de CPK de más de 5 veces el valor normal se debe suspender el tratamiento.
- d) reintroducir el tratamiento si no hay contraindicaciones a dosis menores o días alternos.
- e) se recomienda la asociación con Fenofibrato. No se recomienda la asociación de estatinas con Gemfibrozil. No existen estudios de asociación con Ciprofibrato, pero se describe por los expertos como segura.

Además de las consideraciones previas, se ha observado que algunos de los pacientes tratados con estatinas desarrollan una miopatía autoinmune, con debilidad muscular, necrosis del miocito y presencia de anticuerpos anti HMG-CoA reductasa. A diferencia de los pacientes con efectos adversos reversibles, aquellos que presentan este tipo de injuria muscular tendrán una debilidad progresiva que deberá ser tratada con inmunosupresores.

Este tipo de miopatía autoinmune es poco frecuente, con una incidencia que según series bibliográficas sería de 2-3 casos por cada 100.000 individuos tratados con estatinas. A pesar de que estas reacciones aparecen generalmente al poco tiempo de iniciada la terapia, se han descrito casos en donde su inicio es tardío, incluso debutando años después del inicio del tratamiento. Usualmente se presenta como debilidad proximal simétrica. Los niveles de CPK se encuentran persistentemente elevados, y en la gran mayoría de los casos los valores pueden superar las 2000 UI/l.

A pesar de que la sintomatología es característicamente referida al músculo esquelético, también existen formas de presentación con dolor articular y/o rash cutáneo.

Por todo lo referido anteriormente es fundamental conocer exactamente las indicaciones y los efectos adversos antes de iniciar un tratamiento con estatinas, con el objetivo de lograr una adecuada relación riesgo/beneficio.

## Bibliografía

- 1- Ito MK, Maki KC, Brinton E a, Cohen JD, Jacobson T a. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: a subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol.* Mosby, Inc; 2016; 8(1):69–76.
- 2- Rosenson RS, Baker SK, Jacobson T a, Kopecky SL, Parker B a, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* Mosby, Inc; 2016; 8(3 Suppl):S58–71.
- 3- Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N Engl J Med.* 2016 Feb 18;374(7):664–9.

# Estatinas e hígado

## Introducción

### Dr. Julio Spiess

Residente de Medicina Interna,  
Clínica Médica "A" Hospital de  
Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

La enfermedad cardiovascular (ECV) producida por aterosclerosis es de origen multifactorial. Algunos factores de riesgo (FR), denominados modificables, están relacionados con el estilo de vida, como el tabaquismo, el sedentarismo y el plan de alimentación no saludable. Existen otros FR modificables como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y las dislipemias, así como no modificables tales como la edad, el género y los antecedentes familiares de ECV ateromatosa prematura. La prevención y el tratamiento de las dislipemias tienen un rol crucial en la prevención de las ECV.

### Dra. Soledad Sosa

Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

El metabolismo lipídico puede sufrir diferentes trastornos que resultan en cambios de la función y/o de las concentraciones de lipoproteínas en plasma. Estos cambios per sé o en la interacción con otros FRCV son causa del desarrollo de aterosclerosis.

### Dr. Marcelo Valverde

Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

Las dislipemias pueden ser secundarias a otras enfermedades o primarias, en las que se distingue una variedad de enfermedades genéticamente transmitidas. En la mayoría de los casos existe una interacción entre la predisposición genética y los factores ambientales. La elevación del colesterol total (CT) y fundamentalmente del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) ha sido objeto de especial atención, y hacia estas fracciones lipídicas se dirigen los cambios en el estilo de vida y los tratamientos farmacológicos. Se dispone de evidencia más que suficiente en cuanto a que la reducción del CT y el LDL-c pueden prevenir las EVC. La concentración de LDL-c continúa siendo el objetivo primordial del tratamiento.

### Dra. Silvia Lissmann.

Prof. Adjunto Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

Las estatinas constituyen los fármacos de primera línea para el tratamiento de las dislipemias. Reducen la síntesis de colesterol en el hígado mediante la inhibición de la actividad de la Hidroxi Metil Glutaril Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. La reducción de las concentraciones de colesterol intracelular aumenta la expresión de los receptores de las LDL en la superficie de los hepatocitos, lo cual resulta en un aumento del clearance de LDL-c plasmático y una disminución de la concentración de LDL-c circulante y otras lipoproteínas que contengan en su superficie apoB, entre ellas las partículas ricas en TG (VLDL e IDL).

### Dra. Natalia Miranda

Asistente de Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

Se ha demostrado que las este grupo de fármacos reducen significativamente la morbimortalidad CV en prevención tanto primaria como secundaria. En algunos estudios se ha observado inclusive que las estatinas atenúan la progresión o promueven la regresión de la placa de ateroma.

Las estatinas difieren en su absorción, su biodisponibilidad, su unión a proteínas plasmáticas, su eliminación y su solubilidad.

Lovastatina y Simvastatina son profármacos, mientras que otras estatinas se administran en su forma activa. La tasa de absorción puede variar entre el 20 y el 98%. Muchas estatinas se metabolizan en el hígado a través de las isoenzimas del citocromo P450, excepto Pravastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina. Estas enzimas se expresan fundamentalmente en el hígado y la pared intestinal. Si bien el tratamiento con estatinas tiene efectos beneficiosos en la prevención de las ECV, existen variaciones interindividuales en la respuesta al tratamiento y la incidencia de efectos secundarios.

Generalmente son bien toleradas y los efectos secundarios son poco frecuentes. Diversos factores, como edad avanzada, talla corporal pequeña, género femenino, insuficiencia hepática y renal, períodos perioperatorios, hipotiroidismo, enfermedad multisistémica y abuso del consumo de alcohol, aumentan la probabilidad de efectos secundarios con estatinas.<sup>(1)</sup>

## Injuria hepática inducida por estatinas

La Food and Drug Administration (FDA) ha establecido que la el daño hepático severo inducido por estatinas es raro e impredecible en pacientes individuales.<sup>(2)</sup>

El daño hepático causado por fármacos, hierbas o suplementos dietéticos, también conocido como DILI (Drug Induced Liver Injury) es una reacción adversa y asociada con el uso de fármacos comunes, constituyendo una causa significativa de daño hepático agudo y crónico potencialmente severo. Reacciones adversas hepáticas también constituyen la causa primaria de interrupción de estudios, precauciones en el uso y retirada del mercado.

Como ya fue expuesto, las estatinas son un grupo de fármacos utilizados ampliamente como primera línea de tratamiento para disminuir los niveles de c-LDL y para prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares. El potencial hepatotóxico de las estatinas continúa siendo controversial. Sólo una pequeña proporción de los pacientes que participan en ensayos clínicos con estatinas experimentan elevaciones de las transaminasas. La toxicidad hepática es un evento adverso común a muchos fármacos frecuentemente utilizados, y se puede presentar de forma similar a otras causas de injuria hepática, lo que complejiza aún más la situación dado que aún no se cuenta con marcadores específicos de hepatotoxicidad. El diagnóstico es basado en una cronología compatible entre el consumo de fármacos y la aparición de la disfunción hepática, así como con la exclusión de otras causas potenciales de daño hepático. <sup>(3)</sup>

Los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) en plasma sanguíneo se utiliza normalmente para valorar el daño hepatocelular. Se produce elevación de transaminasas hepáticas en un 0,5-2,0% de los pacientes tratados con estatinas de forma dosis-dependiente.

Se define como elevación significativa de las transaminasas al aumento de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad observada en dos ocasiones separadas por un corto lapso, de días o semanas. <sup>(1)</sup>

En un estudio español realizado entre abril de 1994 y agosto de 2012, utilizando como base el Registro Español de Hepatotoxicidad, se incluyó un total de 858 casos, de los cuales 47 (5,5%) fueron atribuidos a las estatinas. De estas, 16 fueron debidos al uso de atorvastatina (34%); 13 por simvastatina (27.7%); 12 por fluvastatina (25.5%); 4 por lovastatina (8.5%) y 2 por pravastatina (4.3%). Las estatinas representaron aproximadamente la mitad del grupo de fármacos utilizados en patología cardiovascular, ocupando el tercer lugar (10%), luego de los agentes antimicrobianos (37%) y los utilizados para el sistema nervioso central (14%). El patrón de afectación hepatocelular fue el predominante, especialmente en el grupo de simvastatina. El patrón colestásico o mixto fue más frecuente con fluvastatina y hubo similar distribución con atorvastatina. En este estudio, los pacientes con toxicidad inducida por estatinas fueron de mayor edad (62 vs. 53 años,  $p < 0.001$ ) y se presentaron con un perfil clínico similar a la hepatitis autoinmune (8.5% versus 1.4%,  $p < 0.003$ ). Este estudio concluye que la toxicidad hepática inducida por estatinas no es excepcional, si bien tampoco es común. <sup>(3)</sup>

Otro estudio prospectivo sobre injuria hepática inducida por fármacos, fue realizado en los Estados Unidos entre setiembre de 2004 y noviembre de 2012. En el mismo 1188 pacientes con sospecha de injuria hepática inducida por fármacos fueron enrolados en el registro prospectivo de la Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Las estatinas estuvieron inicialmente implicadas en 61 casos, pero en análisis pormenorizado reveló que solo en 22 casos (36%), pueden ser consideradas ciertamente como la causa final de injuria hepática. Todas las estatinas estuvieron implicadas en tasas similares respecto a su uso relativo, y se destaca la falta de un patrón distintivo en la forma de presentación clínica y bioquímica. Se observaron casos de hepatotoxicidad desde leves a severos, con latencia corta o larga, y con patrones tanto colestásicos como hepatocelulares, y la presentación clínica no se correlacionó con el tipo de estatina o con los datos demográficos de los pacientes. Como con otras drogas, la injuria hepatocelular fue más común en pacientes jóvenes y una proporción de los sujetos en estudio desarrolló elementos de hepatitis autoinmune, con anticuerpos antinucleares y anti músculo liso positivos, niveles séricos de inmunoglobulinas elevados y/o histología similar a dicha entidad. Este estudio sugiere que la injuria hepática clínicamente aparente de las estatinas puede ser considerada un efecto de clase y puede manifestarse meses y a veces años después del inicio del tratamiento. Tiene varias formas de presentación, desde la colestásica o hepatocelular, hasta un fenotipo similar a la hepatitis autoinmune. De todas formas se considera infrecuente, usualmente de entidad leve a moderada, y revierte rápidamente luego de la suspensión del fármaco. Basados en estos datos, la monitorización de la función hepática en busca de injuria inducida por estatinas no es aconsejada sistemáticamente <sup>(4)</sup>.

Un parámetro útil para los médicos clínicos para evaluar la probabilidad de daño hepático significativo con el uso de estatinas puede ser la "Ley de Hy", utilizada comúnmente por las agencias reguladoras. La misma se establece cuando un paciente bajo tratamiento con un fármaco desarrolla niveles elevados persistentes de ALT por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad, junto con hiperbilirrubinemia mayor a 2 veces el límite superior de

la normalidad, sin aumento de la fosfatasa alcalina y en ausencia de otras causas de daño hepático.

Se estima que 1 de cada 10 pacientes que presentan niveles de ALT por encima de 5 a 10 veces el valor normal cumplirá con la "Ley de Hy", y 1 de cada 10 que cumplen con dicha ley progresa al fallo hepático agudo.

Elevaciones leves a moderadas de las enzimas hepáticas por sí solas no siempre constituyen una toxicidad real ya que técnicamente pueden no tener relevancia clínica. Por lo tanto, cuando existe un incremento de las enzimas hepáticas antes o durante el tratamiento con estatinas se deben valorar otras posibles causas de dicho aumento, y evaluar el riesgo/beneficio del tratamiento con estas drogas. Dadas estas consideraciones, las guías de National Lipid Association (NLA) en base a sus publicaciones del año 2006, actualizadas en 2014, y de la Food And Drug Administration (FDA) del año 2012 establecen las siguientes recomendaciones acerca de la monitorización del daño con enzimas hepáticas:

- 1) Las elevaciones de la ALT están asociadas al tratamiento con estatinas
- 2) Dicha elevación no es indicativa de daño hepático o disfunción
- 3) La elevación de las transaminasas son consideradas un efecto de clase
- 4) No es necesario la medición de las enzimas hepáticas una vez comenzado el tratamiento con estatinas.
- 5) El nivel de enzimas hepáticas puede ser medido previamente al inicio del tratamiento con estatinas. La principal utilidad de estas recomendaciones que puede ser útil tener un nivel basal para comparar en caso de hallar niveles elevados de transaminasas durante el tratamiento<sup>(6)</sup>. El daño hepático severo es raro e impredecible, y la monitorización de las enzimas hepáticas no parece efectiva para su detección o prevención. Monitorizar periódicamente puede identificar pacientes con una elevación aislada de ALT que puede causar la discontinuación del tratamiento de estatinas perdiendo los beneficios en el riesgo cardiovascular<sup>(2)</sup>.

### **Estatinas y alteraciones de la función hepática concomitantes**

La National Lipid Association Statin Liver Safety Task Force recomienda considerar el uso de estatinas en pacientes con alteraciones previas en enzimas hepáticas, o si fueron detectadas por otras razones durante el tratamiento, guiando su uso por la "Ley de Hy".

Existe información que apoya el uso de estatinas en pacientes con enfermedad hepática leve. Con la epidemia de obesidad, se produjo un aumento de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) y esteato-hepatitis no alcohólica (NASH) que pueden tener anomalías en las enzimas hepáticas y en el metabolismo lipídico, pero que podrían beneficiarse con la reducción del riesgo cardiovascular de las estatinas.

En la cirrosis biliar primaria, las estatinas podrían ser útiles para enlentecer la progresión de la enfermedad mediado por cierto perfil antiinflamatorio, no existiendo evidencia clara al respecto. Si bien existen datos limitados, al parecer las estatinas son seguras y efectivas para la disminución de los niveles de colesterol en esta enfermedad colestásica.

En los pacientes con trasplante hepático, el tratamiento con inmunosupresores puede predisponer a dislipemia y a otros factores de riesgo cardiovascular. Pueden asimismo existir interacciones medicamentosas entre los agentes hipolipemiantes y los inmunosupresores, ya que muchos de ellos son metabolizados por CYP3A4, predisponiendo a alteraciones en sus niveles séricos y a la aparición de efectos adversos. A pesar de todo, las estatinas siguen siendo consideradas como primera línea en el tratamiento de la dislipemia en estos pacientes junto con las modificaciones del estilo de vida. No hay estudios que demuestren la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en esta población. La NLA recomienda el uso de estatinas en pacientes con trasplante hepático que tengan un pronóstico favorable a mediano y largo plazo<sup>(6)</sup>.

## Bibliografía

- 1- Reiner Z, Catapano A, De Backer G, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, et al. Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(12):1168.e1-e60.
- 2- U.S. Food and Drug Administration [Internet]. [19 Ene 2016, citado 7 Jul 2016] FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>.
- 3- Perdices E, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro J, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014; 106(4): 246-254.
- 4- Russo M, Hoofnagle J, Gu J, Fontana R, Barnhart H, Kleiner D, et al. The Spectrum of Statin Hepatotoxicity: Experience of the Drug Induced Liver Injury Network. *Hepatotoxicity Registry*. *Hepatology*. 2014; 60(2):679-686.
- 5- Bays H, Cohen D, Chalasani N, Harrison S. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J ClinLipidol*. 2014; 8(3S): S47-S57.
- 6- Herrick C, Bahrainy S, Gill E. Statins and the Liver. *Cardiol Clin*. 2015; 33: 257-265.

# Tratamiento farmacológico del tabaquismo

## Introducción

### Dr. Darwin Cordovilla

Postgrado de Reumatología, Clínica Médica A, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Universidad de la Republica. Montevideo, Uruguay

### Dr. Alber Higuera

Postgrado Medicina Interna, Clínica Médica A, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Universidad de la Republica. Montevideo, Uruguay

### Dra. Antonella Pippo

Asistente, Clínica Médica A, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

### Dra. Carolina Parodi

Internista, Asistente Unidad de Tabaquismo, Clínica Médica A, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

### Dra. Isabel Fernández

Profesora Adj. Grado 3, Clínica Médica A, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

### Psic. Mary Barros

Licenciada en Psicología, Unidad de Tabaquismo, Dpto de Psicología Médica, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

### Dra. Laura Llambí

Profesora Agda. Grado 4, Clínica Médica A, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, crónica y es la primera causa de morbimortalidad evitable a nivel mundial. Se calcula que en el mundo fuman más de mil millones de personas, de las cuales seis millones mueren cada año por enfermedades directamente relacionadas con el tabaco como son enfermedades cardiovasculares, neoplasias y enfermedades respiratorias.<sup>(1-3)</sup> En Uruguay según la Encuesta Continua de Hogares realizada en 2014, el 22,2% de la población mayor de 15 años es fumadora.<sup>(4)</sup> Representa el 14,7% del total de muertes anuales y de ellas el 28 % corresponde a enfermedades cardiovasculares, 34,9 % a cáncer y 28,7% a enfermedad respiratoria.<sup>(5)</sup>

Uno de los productos del cigarrillo es la nicotina que es una de las drogas más adictivas, superando la adictividad de la cocaína y la heroína. Por ello es importante saber que del 70% de los fumadores que desean dejar de fumar, sólo el 3 a 5% de ellos lo logran sin ayuda,<sup>(6)</sup> mientras que, si recibiera asesoramiento, medicación y un seguimiento adecuado por parte del personal de salud puede duplicar o triplicar las probabilidades de cesación.<sup>(7)</sup> Intervenir sobre el tabaquismo en Atención Primaria tiene una relación costo-efectiva mucho mejor que tratar enfermedades derivadas del mismo.<sup>(8)</sup> Una buena práctica clínica exige que el fumador que quiere dejar de fumar reciba además del asesoramiento psicológico necesario para combatir su dependencia psíquica por el cigarrillo, un adecuado tratamiento farmacológico para combatir su dependencia física por la nicotina.<sup>(7)</sup> Cualquier profesional mínimamente entrenado puede brindar un consejo breve de cesación independientemente del motivo de consulta y de la motivación que tenga el fumador para cesar en ese momento.<sup>(6,9)</sup> Una intervención de 3 minutos de los médicos puede conseguir que un 5% de los pacientes que acudan a la consulta por cualquier motivo dejen de fumar al menos durante un año.<sup>(10)</sup> Una vez que se ha dado consejo breve, el profesional de salud debe evaluar la motivación para dejar de fumar. En fumadores no motivados para dejar de fumar, se debe emplear intervenciones motivacionales a fin de estimularlos a realizar un intento de cesación en el futuro. En pacientes motivados se debe ofrecer tratamiento farmacológico y asesoramiento psicológico que son partes fundamentales del abordaje terapéutico del fumador que quiere dejar de serlo.<sup>(9)</sup> La combinación de estas intervenciones es más efectiva para dejar de fumar que cualquiera de ellas aislada.<sup>(7)</sup> Como otras adicciones el tratamiento es multidimensional en incluye monitorización del consumo, asesoramiento para enfrentarse al primer día sin consumir tabaco, explicación de la evolución del síndrome de abstinencia y de su relación con la utilización de los medicamentos, etc. El tratamiento farmacológico ha demostrado ser eficaz para ayudar a dejar de fumar por lo que es una estrategia importante dentro del tratamiento.<sup>(7)</sup> La terapia farmacológica se debe ofrecer a todos los pacientes que realizan un intento para dejar de fumar, excepto cuando hay contraindicaciones farmacológicas o pertenezcan a grupos poblacionales en quienes se debe analizar el riesgo/beneficio dada la poca evidencia, estos incluyen: fumadores de <10 cigarrillos día, consumidores de tabaco sin humo, mujeres embarazadas o en período de lactancia y adolescentes.<sup>(11,6,7)</sup>

La Food and Drug Administration (FDA) ha aceptado tres fármacos de primera línea para ayudar a dejar de fumar: terapia de reemplazo nicotínico (TRN) en diferentes presentaciones (chicles, parches, comprimidos, spray nasal e inhalador bucal), bupropión y vareniclina. Otras drogas han sido recomendadas como de segunda línea: clonidina y nortriptilina. La literatura hace referencia a citisina que es un fármaco desarrollado en los años 60 para el tratamiento de la dependencia al tabaco con características similares a vareniclina y de bajo costo en los países que lo utilizan, pero aún no ha sido aprobado por la FDA.<sup>(12,13)</sup> El objetivo de esta revisión es analizar la eficacia, seguridad e indicación de los fármacos de primera línea para la cesación tabáquica.

## Efecto de la nicotina sobre el sistema nervioso central (SNC)

Se realizará una breve reseña sobre la acción de la nicotina sobre el SNC (figura 1), para mejor comprensión de los mecanismos de acción de los fármacos.

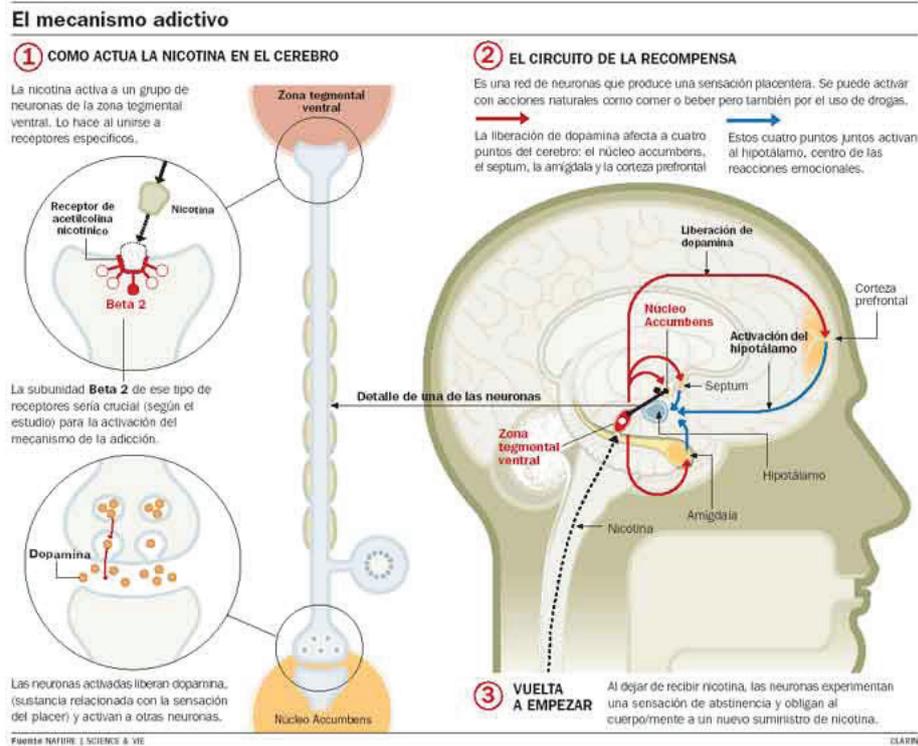


Figura 1. Mecanismo de acción de la nicotina sobre el Sistema nervioso central.

De las sustancias que contiene el cigarrillo la nicotina es el producto químico que determina dependencia. La nicotina ejerce su acción sobre receptores colinérgicos situados en las membranas de neuronas del área tegmental ventral del mesencéfalo. Los receptores nicotínicos están constituidos por cinco cadenas polipeptídicas. Los receptores nicotínicos más numerosos están formados por dos cadenas  $\alpha 4$  y tres cadenas  $\beta 2$ . La estimulación de estos receptores por parte de la nicotina conduce a un incremento de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens provocando sensación de relajación y placer (recompensa o refuerzo positivo) que tienen los fumadores cuando utilizan esta droga y explica el porqué de su autoadministración. Además la nicotina conduce a un incremento en el número de receptores en las neuronas del fumador (up-regulation) y esto causa dependencia y tolerancia a la nicotina. El descenso de los niveles de nicotina en el fumador produce síndrome de abstinencia (irritabilidad, falta de concentración craving, insomnio) mediado por incremento de noradrenalina en el locus ceruleus (refuerzo negativo o castigo).<sup>(7)</sup> A continuación se describe las diferentes terapias farmacológicas aprobadas para la cesación tabáquica.

### Terapia de reemplazo nicotínico (TRN)

La terapia de reemplazo nicotínico consiste en la administración de esta sustancia por una vía diferente al cigarrillo, en cantidad suficiente para obtener un beneficio terapéutico sin crear dependencia, dada su vía de absorción más lenta y con pico de concentración en sangre menor a la de la nicotina fumada. El efecto terapéutico radica principalmente en el alivio de los síntomas de la abstinencia y el objetivo fundamental es la abstinencia a largo plazo.<sup>(7)</sup> Hay evidencia suficiente que avala el uso de la terapia de reemplazo nicotínico para dejar de fumar. Un meta análisis que incluye 267 ensayos controlados aleatorios con 101.804 pacientes, mostró que cualquier terapia de reemplazo nicotínico fue superior al placebo, dando lugar a una probabilidad cerca del 80% para dejar de fumar.<sup>(12)</sup> En estos ensayos no se observó diferencia en cuanto a su efectividad. Los efectos secundarios dependen de la vía de administración siendo los más frecuentes los gastrointestinales. En la tabla 1 se describen las principales características de la TRN.

Las presentaciones de la terapia de reemplazo nicotínico incluyen tabletas, chicles, spray nasal y parche transdérmico.<sup>(14)</sup> En el Uruguay se dispone de chicles y parches de nicotina para el tratamiento del tabaquismo.<sup>(6)</sup>

<b>Contraindicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos vasculares agudos en las últimas 2 semanas</li> <li>• Úlcera gastro - duodenal aguda</li> <li>• Lesiones oro-faríngeas, artritis tèmpero maxilar (chicle)</li> </ul>	
<b>Precauciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo, lactancia, adolescentes</li> <li>• HTA descontrolada</li> <li>• Hipertiroidismo</li> </ul>	
<b>Efectos adversos</b>	Chicle: irritación faríngea, náuseas	Parche: irritación dérmica
<b>Presentación</b>	2 y 4 mg	7, 14 y 21 mg
<b>Dosis</b>	>25 cig/día, iniciar dosis 4mg <25cig/día, iniciar dosis 2mg Máx. 24 piezas por día	4 semanas 21 mg 4 semanas 14 mg 4 semanas 7 mg
<b>Duración de tratamiento</b>	12 semanas	

**Tabla 1.** Características de Terapia de Reemplazo Nicotínico

## Bupropión

Bupropión es un antidepresivo monocíclico que actúa a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). El mecanismo de acción consiste en inhibir recaptación de dopamina y noradrenalina, disminuyendo los síntomas de la abstinencia de la nicotina.<sup>(11)</sup>

Su metabolización es a través de enzimas hepáticas en otros metabolitos como hidroxibupropión mediante la enzima CYP2B6. Además estos inhiben la isoenzima CYP2D6, por lo que se debe evitar el uso concomitante con fármacos metabolizados por la isoenzima antes citada por la posibilidad de interacciones farmacológicas, así como también se debe adecuar la dosis en pacientes con insuficiencia hepatocítica.<sup>(7)</sup>

La evidencia encontró que bupropión aumenta las probabilidades para la cesación tabáquica a largo plazo en relación a placebo. Así mismo halló eficacia similar entre bupropión y terapia de reemplazo nicotínico y menor eficacia que vareniclina. No se evidenció aumento significativo de eventos adversos graves.<sup>(12,15)</sup> En la tabla 2 se describen las principales características del bupropión.

<b>Contraindicaciones</b>	Epilepsia, antecedentes o predisposición de convulsiones Bulimia/anorexia nerviosa, Trastorno bipolar, Uso de IMAO Diabetes o HTA descompensada Embarazo, lactancia, menores de 18 años
<b>Precauciones</b>	Historia de enfermedad psiquiátrica Insuficiencia hepática, renal, Diabetes Abuso de alcohol Personas añosas
<b>Efectos adversos</b>	Sequedad de boca, insomnio, náuseas, cefalea, convulsiones
<b>Presentación</b>	Tabletas de 150 mg
<b>Dosis</b>	Días 1 al 5: una tableta por día; día 6: una tableta dos veces al día Añosos, I. Renal, I. hepática, diabéticos: 150mg/día
<b>Duración de tratamiento</b>	8-12 semanas
<b>Consideraciones</b>	14 días antes de la fecha prevista para la cesación

**Tabla 2.** Características de Bupropión

## VARENICLINA

Es un fármaco especialmente diseñado para el tratamiento del tabaquismo. Vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos  $\alpha 4$  y  $\beta 2$ . Tiene dos mecanismos de acción: uno como agonista y otro como antagonista. La acción agonista estimula los receptores nicotínicos, disminuyendo la necesidad de fumar o craving, y el resto de los aspectos relacionados con el síndrome de abstinencia. La acción antagonista bloquea el receptor y disminuye la recompensa

asociada al consumo.<sup>(16,17)</sup> Vareniclina se absorbe muy bien por vía oral y su unión a proteínas es escasa. No inhibe ni actúa sobre el complejo enzimático citocromo P450 por lo que no interacciona con fármacos cuya metabolización está mediada por este complejo. Se elimina sin cambios a través de la orina.<sup>(7)</sup>

La evidencia demuestra que vareniclina a dosis estándar aumenta entre dos y tres veces las probabilidades de abandonar exitosamente el tabaco a largo plazo en comparación con los intentos de abandono sin ayuda farmacológica. Regímenes a dosis inferiores también tuvieron efectos beneficiosos en el abandono del tabaco y redujeron la incidencia de eventos adversos. Vareniclina en comparación a bupropión y TRN es más efectiva en la cesación tabáquica. El efecto adverso registrado con mayor frecuencia fue la náusea, en su mayoría leves a moderadas y con tendencia a ceder con el transcurso del tiempo. (12,16,17)

Había preocupación en relación a la seguridad de vareniclina en pacientes con enfermedades cardiovasculares y neuro psiquiátricas, que motivaron a poner alertas en el uso especialmente en estas poblaciones. La evidencia actual demuestra que no hay aumento de eventos cardiovasculares y neuropsiquiátricos graves en comparación a otros tratamientos para la cesación tabáquica.<sup>(16,18,19)</sup> En la tabla 3 se describe las principales características de vareniclina.

<b>Contraindicaciones</b>	Menores de 18 años, embarazo y lactancia.
<b>Precauciones</b>	Insuficiencia renal Enfermedad psiquiátrica descompensada
<b>Efectos adversos</b>	Náusea, Insomnio, Cefalea
<b>Presentación</b>	Comprimidos de 0.5 y 1 mg
<b>Dosis</b>	Días 1-3: 0.5mg una vez al día días 4-7: 0.5 mg dos veces al día día 8: 1 mg dos veces al día.
<b>Duración de tratamiento</b>	12 semanas
<b>Consideraciones</b>	una semana antes de la fecha de cesación

**Tabla 3.** Características de Vareniclina

## CITISINA

Citisina es un alcaloide natural que actúa como un agonista parcial que se une con alta afinidad al receptor  $\alpha 4\text{-}\beta 2$  de la acetilcolina teniendo características farmacológicas similares a vareniclina. La FDA aún no lo aprobado, debido a que los estudios actuales no aportan suficiente evidencia. Está disponible en Europa del Este desde hace más de 40 años para el tratamiento del tabaquismo.<sup>(17,20)</sup> Se demostró que la tasa de cesación tabáquica con citisina en comparación con el placebo fue hasta ocho veces superior. Otros estudios demostraron que citisina es superior a la terapia de reemplazo de nicotina, pero se asoció con una mayor frecuencia de eventos adversos siendo los más frecuentes los gastrointestinales y los trastornos del sueño.<sup>(17,20,21)</sup> Actualmente este fármaco toma importancia por la similitud en eficacia a vareniclina, además que es de bajo costo y podría ser una alternativa terapéutica en lugares donde el tratamiento del tabaquismo resulta costoso.<sup>(21)</sup>

## TERAPIA COMBINADA

En pacientes con alta dependencia o con fallo de monoterapia se puede utilizar terapia combinada para reducir los síntomas de la abstinencia al tabaco. En la tabla 4 se muestran las diferentes combinaciones farmacológicas comparadas a monoterapia para la abstinencia prolongada a las veinte y seis semanas o más. Hay mayor evidencia para la combinación de TRN especialmente uno de acción rápida (chicles, pastillas de nicotina) y acción lenta (parches de nicotina), y en menor medida para la combinación de bupropión y TRN.

Estudio	Objetivo	Resultados
Nicotine replacement therapy for smoking cessation <sup>(14)</sup>	Determinar si la combinación de TRN es más eficaz que un solo tipo de TRN	Combinación de TRN fue 1,34 veces más eficaz que un solo tipo de TRN
	Determinar si la combinación de TRN y bupropión es más eficaz que bupropión solo	Combinación de TRN y bupropión fue 1,24 veces más eficaz que bupropión solo
Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: A randomized clinical trial <sup>(23)</sup>	Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de vareniclina y parche de nicotina vs vareniclina para dejar de fumar	Combinación de Vareniclina con TRN fue 1,62 y 2,13 veces más eficaz que la vareniclina sola para dejar de fumar a las 12 semanas y 6 meses respectivamente
Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial <sup>(24)</sup>	Determinar la eficacia y seguridad de la combinación de vareniclina y bupropión en comparación con vareniclina para dejar de fumar	Combinación de vareniclina y bupropión fue 1,52 veces más eficaz para lograr abstinencia prolongada a las 26 semanas que vareniclina sola, pero no fue significativo a las 52 semanas

TRN: terapia de reemplazo nicotínico

**Tabla 4.** Evidencia de principales combinaciones farmacológicas para dejar de fumar

Los diferentes estudios demuestran que las diferentes combinaciones son levemente superiores a monoterapia pero aún falta más estudios que demuestre este beneficio.<sup>(14,22-25)</sup>

En conclusión podemos decir que actualmente existen varias estrategias para ayudar a los fumadores a la cesación, estas incluyen consejo breve, soporte psicológico, terapia farmacológica y combinación de las mismas. Terapia de Reemplazo Nicotínico, Bupropión y Vareniclina son fármacos aprobados para el tratamiento del tabaquismo. La elección de uno u otro fármaco dependerá de las comorbilidades, contraindicaciones, preferencia, experiencias previas del paciente y disponibilidad del fármaco en los diferentes sistemas de salud.

## Referencias

- 1- Sandoya E. Impacto del tabaquismo y el humo de segunda mano en la salud cardiovascular. Arch Med interna. 2011;26(1):29-38.
- 2- Machado F, Bianco E, Nuñez E, Torres F, Sandoya E, colaboradores. Ingresos por infarto agudo de miocardio en los cuatro años siguientes a la implementación de la prohibición de fumar en espacios cerrados. Rev Urug Cardiol. 2015;30(3):280-5.
- 3- OMS. Organización Mundial De La Salud - Tabaco. 2016.
- 4- Instituto Nacional De Estadística. Principales resultados encuesta continua de hogares (ECH) 2014.
- 5- Sandoya E, Bianco E. Mortalidad por tabaquismo y por humo de segunda mano en Uruguay. Rev Urug Cardiol. 2011;26(1):201-6.
- 6- Ministerio de Salud Pública -Uruguay. Guía Nacional para el Abordaje del Tabaquismo. 2009;114.
- 7- Solano S, Jiménez C, Riesco J. Manual de tabaquismo. 3 era. ed. Elsevier; 2012. 174 p.
- 8- Steven R, Rubin SM, Oster G. The Cost-effectiveness of Smokers to Quit Counseling. JAMA. 1989;261(1).
- 9- Programa de Prevención y Control del Tabaquismo del Ministerio de Salud del GCABA. Guía para el tratamiento del tabaquismo basada en la evidencia. 2010;
- 10- Russell MA, Wilson C, Taylor C, Baker CD. Effect of general practitioners' advice against smoking. Br Med J [Internet]. 1979;2(6184):231-5.

- 11- Barrueco M, Hernandez MA, Torrecilla M. Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. 4ta edición. 2009. 353 p.
- 12- Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;5(5):CD009329.
- 13- West R, Raw M, McNeill A, Stead L, Aveyard P, Bitton J, et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: A review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction*. 2015;110(9):1388–403.
- 14- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-J Boyce, Cahill K LT. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012;11(4):CD000146.
- 15- Hughes J, Stead L, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation ( Review ). *Cochrane Libr* [Internet]. 2014;(1):1–145.
- 16- Burke M V., Hays JT, Ebbert JO. Varenicline for smoking cessation: A narrative review of efficacy, adverse effects, use in at-risk populations, and adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:435–41.
- 17- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(5):CD006103.
- 18- Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015;3(10):761–8.
- 19- Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, Aubin LS, Mcrae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders ( EAGLES ): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* [Internet]. 2016;6736(16):1–14.
- 20- West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365(13):1193–200.
- 21- Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(25):2353–62.
- 22- Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL, et al. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial. *Jama* [Internet]. 2016;315(4):371–9.
- 23- Chang P-H, Chiang C-H, Ho W-C, Wu P-Z, Tsai J-S, Guo F-R. Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Public Health* [Internet]. 2015;15(1):689.
- 24- Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *Jama* [Internet]. 2014;311(2):155–63.
- 25- Koegelenberg CF. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: A randomized clinical trial. *Zeitschrift fur Gefassmedizin*. 2014;11(3):26.

# Cesación del tabaquismo en pacientes internados

## Introducción

### Dr. Bruno Mirza

Residente Medicina Interna, en Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

El tabaquismo es un grave problema de salud a nivel mundial, debiendo ser considerado como una enfermedad crónica. Es la primera causa de morbimortalidad prevenible, generando enormes gastos en salud y costos sociales.<sup>(1)</sup>

El porcentaje de pacientes internados que son tabaquistas no es despreciable, estudios de la región reportan porcentajes cercanos al 30 %.<sup>(2)</sup> La internación es considerada como una oportunidad para lograr la cesación tabáquica, ya que el paciente se encuentra más receptivo a aquellas medidas que apunten al abandono del cigarro.

### Dra. Selva Romero

Asistente de Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

La evidencia actual apunta a un manejo intensivo del paciente fumador hospitalizado, haciendo hincapié en la psicoterapia y el remplazo nicotínico para el tratamiento de la abstinencia. Con esta estrategia se logra una evolución clínica más favorable, un porcentaje menor de reingresos y un porcentaje mayor en el logro del abandono tabáquico.<sup>(3)</sup>

### Dra. Isabel Fernández

Prof. Adjunto Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Si bien existen políticas sanitarias de abordaje del paciente tabaquista en atención primaria, aún no se encuentra suficientemente extendida ni implementada una estrategia para el manejo del paciente tabaquista hospitalizado.

## ¿Se puede enfatizar en el abandono del tabaquismo cuando el paciente está internado?

### Dra. Carolina Parodi

Asistente de Clínica Médica "A" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Según varios estudios, la hospitalización es una excelente oportunidad para que el paciente deje de fumar. Es durante la internación que el paciente se encuentra más receptivo a aceptar la ayuda para cesación del tabaquismo, independientemente de cual sea la causa de la hospitalización.<sup>(4)</sup>

### Psic. Mary Barros

Asistente Psicología Médica en Unidad de Tabaquismo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Otro de los beneficios de la hospitalización es el ambiente libre de humo, que proporciona una oportunidad para que los fumadores puedan probar la abstinencia del tabaco lejos de las señales ambientales habituales de fumar.

### Dra. Laura Llambí

Prof. Agda. Clínica Médica "A". Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Los programas de apoyo para la cesación del tabaquismo que presentan mayor beneficio son aquellos que comienzan durante la estadía en el hospital, y son continuados con el seguimiento durante al menos un mes después del alta. El efecto estimado de este tipo de intervenciones aumenta la tasa de abandono del tabaco en un 37% de los seis a 12 meses después del alta hospitalaria.<sup>(4)</sup>

Un estudio regional realizado en un hospital de Mendoza, Argentina determino que es aun deficiente el abordaje del paciente tabaquista internado, ya que un porcentaje bajo de estos reciben consejería breve (30 %) o son derivados oportunamente a centros especializados en la cesación tabáquica (20%).<sup>(5)</sup> Asimismo, otro estudio multicéntrico descriptivo determinó que un 30 % de los pacientes hospitalizados por enfermedades respiratorias son tabaquistas, con un alto grado de motivación para la cesación, pero en un porcentaje mínimo reciben tratamiento combinado con abordaje psicológico y remplazo nicotínico (TRN).<sup>(2)</sup>

## Estrategias de intervención en el hospitalizado

En todo paciente tabaquista se debe realizar intervención de acuerdo a su grado de motivación para cesar y a la presencia o no de síndrome de abstinencia nicotínica. Aquellos pacientes que no manifiestan deseos de abandono y no presentan ningún elemento de abstinencia se debe realizar el consejo breve, e intervenir para aumentar su grado de motivación. Se les debe informar sobre la disponibilidad de ayuda especializada en cesación y cómo acceder a la misma.<sup>(6)</sup> En aquellos fumadores internados, que no desean dejar de fumar, pero presentan elementos de dependencia y abstinencia al tabaco, se debe indicar la farmacoterapia adecuada. En aquellos

que manifiestan interés de abandonar el tabaco y presentan elementos de abstinencia, es conveniente intervenir farmacológicamente y brindar más recursos para apoyar la cesación.

Los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico IV de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM IV) el Síndrome de Abstinencia de Nicotina se define según los siguientes elementos<sup>(7)</sup>

- 1) Consumo de nicotina durante al menos algunas semanas
- 2) La interrupción brusca o disminución de la cantidad de nicotina consumida, produce al menos 4 de los siguientes síntomas en las 24 horas siguientes:
  - a) Ánimo disfórico o depresivo
  - b) Insomnio
  - c) Irritabilidad, frustración, ira
  - d) Ansiedad
  - e) Dificultades de concentración
  - f) Inquietud
  - g) Disminución de la frecuencia cardíaca
  - h) Aumento del apetito o del peso
- 3) Los síntomas provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social o laboral del individuo
- 4) Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental

Además de la pesquisa del síndrome de abstinencia, otros diagnósticos de importancia en el abordaje son el diagnóstico de Grado de Dependencia Física y el de motivación. El primero se realiza a través del test de Fargestorm (Figura 1) y el grado de motivación puede evaluarse a través de entrevistas no estructuradas o aplicando escalas como el test de Richmond (Figura 2).

¿Cuántos cigarrillos fuma por día?	>30	3
	21-30	2
	11-20	1
	<11	0
¿Cuánto demora en fumar el 1º cigarrillo al levantarse?	<5 min	3
	6 a 30 min	2
	31 a 60 min	1
	>60 min	0
¿Qué cigarrillo le es más difícil dejar?	El primero	1
	Otro	0
¿Fuma más en la mañana?	SI	1
	NO	2
¿Le es más difícil fumar donde está prohibido?	SI	1
	NO	0
¿Fuma si está enfermo en cama todo el día?	SI	1
	NO	0

0 a 3 puntos: dependencia leve, 4 a 6 puntos dependencia moderada, 7 a 10 puntos: dependencia severa

Figura 1. Test de Fargestorm

¿Le gustaría de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?
No: 0 puntos
Si: 1 punto
¿Cuánto interés tiene usted en dejarlo?
Nada en absoluto: 0 puntos
Algo: 1 punto
Bastante 2 puntos
Muy seriamente: 3 puntos
¿Intentará usted dejar de fumar en la próximas dos semanas?
Definitivamente no: 0 puntos
Quizás: 1 punto
Sí: 2 puntos
Definitivamente sí: 3 puntos
¿Cuál es la posibilidad de que usted dentro de los próximos seis meses sea un no fumador?
Definitivamente no: 0 puntos
Quizás: 1 punto
Sí: 2 puntos
Definitivamente sí: 3 puntos

Figura 2. Test de Richmond

Sólo realizando apoyo psicológico y agregando terapia de reemplazo nicotínico se puede lograr la cesación de tabaquismo al mes del alta, como lo evidencia un estudio realizado en Terragona, España.<sup>(6)</sup> En este estudio la quinta parte de los pacientes lograron reducir el número de cigarrillos consumidos, identificando que los pacientes ingresados por enfermedad cardiovascular habían alcanzado mayor tasa de abandono completo. Otro ensayo clínico aleatorizado realizado en Nottingham<sup>(9)</sup> evidenció que el tratamiento combinado con consejería sumado a la TRN logro mayores tasas de abstinencia al alta y al año en comparación con intervenciones solo con consejería.

La terapia de reemplazo nicotínico se puede administrar por varias vías. Las presentaciones incluyen parches de liberación prolongada (7, 14 y 21 mg) o chicles (2 o 4 mg), debiendo ajustar la misma en función del grado de dependencia nicotínica. Los chicles se pueden indicar a demanda del paciente o reglados con horario, no sobrepasando los 20 por día. La TRN debe mantenerse entre 8 a 12 semanas. En aquellos pacientes que presentan contraindicaciones para la TRN se pueden utilizar otros fármacos para el tratamiento de la abstinencia, entre ellos las benzodiazepinas.

## Referencias

- 1- OMS. Informe OMS sobre LA EPIDEMIA MUNDIAL DE TABAQUISMO, 2015 Aumentar los impuestos al tabaco [Internet]. [cited 2016 Nov 22]. Available from: [www.who.int/tobacco/es/](http://www.who.int/tobacco/es/)
- 2- Auteri SJ, Zabert I, Itcovici N, Schottlender JG, Zabert GE. Frecuencia y caracterización de tabaquismo en pacientes internados con patología respiratoria: estudio multicéntrico en hospitales de Buenos Aires. *Rev Am Med Respir.* 2012;(1):3–9.
- 3- Rigotti NA, Regan S, Levy DE, Japuntich S, Chang Y, Park ER, et al. Sustained Care Intervention and Postdischarge Smoking Cessation Among Hospitalized Adults A Randomized Clinical Trial. *Jama* [Internet]. 2015;2114(7):719–28. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.9237> \n<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507269/pdf/nihms704534.pdf>
- 4- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Review). *Cochrane Libr.* 2007;(3).
- 5- Lisanti R, Gatica D, Delaballe E, Moreno G, González L, Videla H, et al. Intervención mínima en tabaquismo a pacientes internados: Experiencia en un hospital de Mendoza. *Rev Am Med Respir.* 2011;(3):151–5.
- 6- Ministerio Salud Publica Uruguay. Manual PNA Manual Nacional. Guia abordaje Tab. 2009;33.
- 7- American Psychological Association (APA). DSM IV Manual diagnostico y estadístico de trastornos mentales. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 2002. 897 p.
- 8- Cutillas Roig P, Sabater Puig E, Borràs Cabacés T, Sesmiño García M, Salmons Aleu R, Albeldo Navarro V. Protocolo de intervención en pacientes fumadores hospitalizados. *PREVENCIÓN DEL Tab.* 2001;3(3):124–31.

- 9- Molyneux A, Lewis S, Leivers U. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax*. 2003 Jun 1;58(6):484–8.
- 10- Lancaster T, Stead L. Individual behavioural counselling for smoking cessation (Review). *Cochrane Libr [Internet]*. 2008 [cited 2016 Nov 22];(4). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>

# Mitos y realidades en tabaquismo sobre cesación abrupta versus gradual y cigarrillo electrónico

## Introducción

### **Dra. Virginia Núñez**

Residente. Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dra. Verónica Boscana**

Residente Geriátrica. Hospital de  
Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

### **Dr. Mauricio Minacapilli**

Residente. Clínica Médica "A"  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dra. Isabel Fernandez**

Prof. Adj. Clínica Médica "A". Hospital  
de Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

### **Dra. Carolina Parodi**

Asist. Clínica Médica "A". Hospital  
de Clínicas, Facultad de Medicina,  
Universidad de la República.  
Uruguay.

### **Lic. Ps. Mary Barros**

Asist. Dpto. Psicología Médica.  
Hospital de Clínicas, Facultad  
de Medicina, Universidad de la  
República. Uruguay.

### **Dra. Laura Llambi**

Prof. Agda. Clínica Médica "A".  
Responsable de la Unidad de  
Tabaquismo. Hospital de Clínicas,  
Facultad de Medicina, Universidad de  
la República. Uruguay.

El consumo de cigarrillos es la principal causa de morbi-mortalidad prevenible en el mundo y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el factor de riesgo en seis de las ocho principales causas de mortalidad.<sup>(1)</sup> Dada la magnitud del problema, la OMS propuso un tratado internacional para control de la epidemia que culminó en el Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) que resume las estrategias que se deben implementar para su control, el cual ha sido firmado por 168 países.<sup>(2)</sup> En este contexto, las intervenciones para dejar de fumar aparecen como uno de los pilares para el control del mismo. El tratamiento al paciente fumador requiere una aproximación multicomponente, que consta de un abordaje cognitivo conductual y apoyo farmacológico cuando así lo requiere, de acuerdo a indicaciones relacionadas con determinadas características como son grado de dependencia e intentos previos entre otros aspectos. Existen además distintas estrategias para la cesación tabáquica, el tratamiento puede ser grupal o individual y el proceso de cesación puede ser brusco o gradual. En los últimos años el tema de la modalidad gradual o abrupta del cese, ha estado en constante revisión y los diferentes estudios hasta la fecha, no encontraban diferencias entre ambas. Una reciente revisión, evidencia que la cesación abrupta es más eficaz que el cese gradual tanto a corto como a mediano plazo.<sup>(3)</sup>

Por otro lado, el CMCT hace referencia a lineamientos para la comercialización, la publicidad, y la regulación del tráfico internacional del cigarrillo. Pero la industria tabacalera ha creado distintas estrategias para sortear estas normas de control, dentro de ellas, los dispositivos electrónicos de liberación de nicotina, o más conocidos como cigarrillos electrónicos (e-cig).<sup>(4)</sup> Diseñados para atraer nuevos fumadores, entre ellos adolescentes, se comercializan como alternativas seguras y además como herramienta para dejar de fumar.

En este artículo discutiremos sobre los mitos y creencias acerca de la cesación abrupta versus la gradual y sobre los dispositivos electrónicos.

## Cesación tabáquica: ¿abrupta o gradual?

A lo largo de los años, entorno al tabaco se han construido diversos mitos. Pero lo que ciertamente la comunidad científica ha logrado establecer, es que el tabaquismo es una enfermedad en sí misma, que produce enfermedades y determina muertes prematuras.

Cuando un paciente concurre a una unidad de cesación tabáquica, determinar la estrategia que se va a utilizar para lograr la cesación, es un aspecto muy importante ya que el éxito del tratamiento depende en gran parte de la elección adecuada de la misma para cada paciente.

Se entiende por cesación gradual, la reducción progresiva de nicotina, mediante la disminución en el número de cigarrillos diarios, hasta llegar al cese total el día establecido previamente.<sup>(5)</sup> En cambio, la cesación abrupta hace referencia a interrumpir bruscamente la cantidad que el paciente venía fumando habitualmente.<sup>(6)</sup>

Ambas modalidades de cese tienen bases teóricas que avalan cada uno de los métodos y su aplicación en la práctica clínica.

En el cese gradual la reducción paulatina de la nicotina ayudaría a controlar los síntomas del síndrome de abstinencia. Esta técnica aborda tanto los factores fisiológicos como psicológicos de la adicción, permitiendo incorporar progresivamente cambios conductuales fundamentales para el logro del cese y el mantenimiento de la abstinencia.<sup>(7)</sup>

Los argumentos que apoyan el cese abrupto, se basan en el hecho de que al ser el tabaquismo una enfermedad adictiva, el componente compulsivo llevaría a que el fumador tuviera su capacidad de decisión menguada, dificultando el cese paulatino controlado. <sup>(6)</sup>

Hasta el momento, la evidencia existente surgía de una revisión publicada en Cochrane en 2012, que incluía diez ensayos clínicos con 3760 participantes que no mostraba diferencias significativas entre la modalidad de cese gradual y el cese abrupto. <sup>(6)</sup>

Dicha revisión concluye que los pacientes motivados para el cese, pueden optar entre disminuir gradualmente el consumo hasta el día del cese y el cese abrupto, ambas modalidades dentro de un tratamiento planificado y supervisado, con implementación de estrategias cognitivo-conductuales y/o terapia de remplazo nicotínico (TRN). <sup>(6)</sup>

En el único grupo en el cual el cese abrupto fue considerablemente más efectivo, fue en el de los pacientes en los que el cese fue no asistido, sin un plan de acción definido ni apoyo terapéutico. <sup>(6)</sup>

Recientemente, Lindson-Hawley y cols. realizaron un estudio comparando cese abrupto y cese gradual. El estudio evaluó 697 pacientes, los cuales se trataron con soporte cognitivo-conductual y TRN antes y después de la cesación, fijando el día de cesación a las 2 semanas. El grupo que realizó el cese gradual fue descendiendo paulatinamente hasta el día pautado para el cese, mientras que el grupo con cese abrupto continuó fumando la cantidad habitual hasta ese mismo día. A las cuatro semanas, 39.2% de los participantes del grupo de cese gradual se encontraban en abstinencia en comparación con 49% del cese abrupto. A los seis meses, se encontró que mientras que en el grupo de cese abrupto el 22% alcanzó la abstinencia, solo lo hizo el 15% del grupo de cese gradual. El estudio además concluye que también a largo plazo es menor la abstinencia en aquellos pacientes que realizan el cese de manera gradual <sup>(3)</sup>

Si bien la evidencia apunta a que el cese abrupto es el más efectivo, el cese gradual puede ser la estrategia indicada en el abandono del tabaquismo en casos seleccionados, como lo hemos observado en nuestra práctica clínica.

Queda aún por definir que pacientes se verían más beneficiados con cada modalidad y si los resultados a los que arriba este estudio inglés, pueden ser aplicados en nuestro medio, dadas las diferencias socio-culturales de cada población.

En relación a esto, se destaca la importancia que tiene acordar en conjunto con el paciente la modalidad que más se ajuste a sus características y preferencias, acompañando al mismo en su elección.

## Cigarrillo Electrónico: Componentes y efectos sobre la salud

El e-cig es un dispositivo electrónico que utiliza una batería que calienta una solución líquida y la convierte en vapor, activándose mediante la inhalación. La comercialización comenzó en el año 2006, existiendo hoy en día, más de 200 marcas en el mercado internacional, representando entre 0.5 a 1% del mercado de los cigarrillos. <sup>(4)</sup>

Los e-cig contienen cartuchos recambiables, recargables o descartables.

Las principales sustancias que contiene el líquido son propilenglicol, glicerol, aromatizantes y nicotina, aunque esta última no siempre está presente <sup>(8,9)</sup> Las dosis de nicotina son muy variables entre las distintas marcas e incluso dentro de las mismas. Si comparamos con la cantidad de nicotina que contiene una cajilla de cigarrillo, que son aproximadamente 20 mg, la cantidad total de nicotina por cartucho de 1 ml oscila habitualmente entre 6 y 36 mg, pero los envases con solución acuosa de nicotina para rellenar dispositivos pueden alcanzar una dosis total de más de 100 mg ya que contienen habitualmente unos 15 ml. <sup>(4)</sup>

Varios estudios han revelado que la cantidad de nicotina es variable y muchas veces no es declarada por los fabricantes, así como tampoco otros componentes. <sup>(9)</sup>

También se han detectado trazas de metales pesados como plomo, cromo y níquel, así como partículas de silicatos, también presentes en el cigarrillo. <sup>(10)</sup>

Algunas marcas liberan cantidades detectables de N-nitrosaminas, cancerígeno que también se encuentra en el humo del cigarrillo convencional, si bien en una dosis 500 veces menor. <sup>(11)</sup>

Muchas marcas contienen como humectante, glicerina vegetal en los cartuchos, sustancia que puede producir efectos locales como irritación ocular y de las vías respiratorias. Vardavas y

cols. publicaron un estudio sobre el efecto de los e-cig a nivel de la vía aérea, demostrando que su uso tiene efectos fisiológicos adversos a corto plazo, incrementando hasta 18% la resistencia de la vía aérea, valores similares a los producidos por los cigarrillos convencionales.<sup>(12)</sup>

Por otro lado ha generado inquietud el contenido de sustancias citotóxicas en estos dispositivos, con el consiguiente riesgo de su uso en las embarazadas.

Existen varios estudios sobre los efectos sobre la salud en los no consumidores de e-cig expuestos a sus vapores, los cuales demuestran que en un ambiente cerrado donde se consumen e-cig la concentración de PM<sub>2,5</sub> (partículas finas en el ambiente) es entre 5 y 10 veces mayor que lo permitido por los estándares de salud (15 µg/m<sup>3</sup>), llegando a niveles de 70 a 140 µg/m<sup>3</sup>.<sup>(4,13)</sup>

Por todo esto, los e-cig constituirían una amenaza para los usuarios, para el feto y para las personas que se exponen a sus vapores.<sup>(14)</sup>

Tomando en cuenta que estos dispositivos electrónicos son relativamente nuevos, los efectos sobre la salud son los que ocurren a corto plazo, desconociéndose sus efectos a largo plazo.

### **Cigarrillo electrónico: Herramienta para cesación tabáquica?**

Desde su incorporación en el mercado, los fabricantes afirman que los e-cig son una herramienta eficaz para el tratamiento de la cesación tabáquica. Muchos fumadores utilizan estos dispositivos para lograr la cesación sin un seguimiento y orientación médica, lo que muchas veces genera que sean mal utilizados. La actual controversia sobre el uso de los e-cig ha generado diversos estudios sobre este tema. El último informe de la OMS recuerda que no hay evidencia científica consistente para apoyar el uso terapéutico de estos productos.<sup>(15)</sup> En el estudio ECLAT realizado en 2013 por Caponnetto y cols., se evaluó a los e-cig como herramienta para reducción del consumo de tabaco y la abstinencia mantenida. Observaron que en los tabaquistas sin intención de dejar de fumar, con el uso de los e-cig a abstinencia mantuvieron la abstinencia 10,7% a las 12 semanas y 8,7 % al año. Y en aquellos que continuaron fumando disminuyó el consumo en un 22% a las 12 semanas y 10,3% al año. También se observó una disminución significativa de los síntomas de abstinencia, durante todo el estudio.<sup>(16)</sup>

La OMS en documentos de la Conferencia de Países Partes del Convenio Marco para el control de tabaco, acerca advierte sobre la necesidad de investigaciones a gran escala y a largo plazo sobre los efectos sobre la salud, recomendando la reglamentación de su venta y uso.<sup>(15)</sup> En nuestro país, en el marco del control del tabaco, está prohibida la importación, distribución y venta de estos dispositivos.<sup>(17)</sup>

Mientras no exista suficiente evidencia acerca de sus beneficios e inocuidad, el colectivo médico no debería ser complaciente con el uso del e-cig.<sup>(18)</sup> La comunidad científica y los responsables de las políticas de salud deberán encontrar una forma óptima de regular la utilización de estos dispositivos, aprovechando su máximo potencial de efectividad, si es que la misma se demuestra en forma rigurosa una vez que sus potenciales riesgos estén aclarados.<sup>(18)</sup>

### **Conclusiones**

Este artículo intenta cuestionar algunos mitos relacionados con la cesación tabáquica y la aparición de nuevos dispositivos promovidos como alternativa de tratamiento.

Aunque la cesación abrupta ha venido ganando protagonismo en los programas de cesación, queda aún por definir cuál sería el mejor plan de acción tanto para el cese gradual como el abrupto y cuáles serían los grupos de pacientes que se verían más beneficiados en cada caso.

Por otro lado, los e-cig son dispositivos que recientemente se incorporaron al mercado, quedando mucho por investigar y determinar en relación a sus ventajas y desventajas. La comunidad científica y los responsables de las políticas de salud deberán encontrar la forma de regular la utilización de estos dispositivos, de forma segura, aprovechando su potencial de efectividad, si esto así fuera demostrado.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre La Epidemia Mundial de Tabaquismo, 2015 . Organización Mundial de la Salud. 2015.
- 2- Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. 2004;
- 3- Lindson-Hawley N, Banting M, West R, Michie S, Shinkins B, Aveyard P. Gradual versus abrupt smoking cessation a randomized, controlled noninferiority trial. *Ann Intern Med.* 2016;164(9):585–92.
- 4- García RC. El desafío de los cigarrillos electrónicos. *Atención primaria.* 2015;46(6).
- 5- Cristóbal M., Mayayo M., Cícero A., López G., Jiménez Ruiz C. Sección III. Cap. 25: Métodos psicológicos para el diagnóstico y el tratamiento de Tabaquismo. En Jiménez Ruiz C., Fagerström K editores. *Tratado de tabaquismo*, 3.ª edición. Madrid: Ed. Aula Médica; 2011. p. 317-321
- 6- Lindson-Hawley, Nicola, Aveyard P, Hughes J. Reduction Versus Abrupt Cessation in Smokers Who Want to Quit: A Review Summary. *Public Health Nurs.* 2012;28(1):54–60.
- 7- Paper C, Palmas L, Canaria G. Expectativas de afecto negativo versus afecto negativo real experimentado por fumadores en abstinencia. 2016;(October).
- 8- McRobbie H, Whittaker R, Bullen C. Using nicotine replacement therapy to assist in reducing cigarette consumption before quitting: Another strategy for smoking cessation? *Disease Management and Health Outcomes.* 2006; 14. 335–40.
- 9- FDA. Public Health Focus - Summary of Results: Laboratory Analysis of Electronic Cigarettes Conducted By FDA [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services Website. 2014.
- 10- Goniewicz ML, Knysak J, Gawron M, Kosmider L, Sobczak A, Kurek J, et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control.* 2014;23(2):133–9.
- 11- Orellana-Barrios, M. A., Payne, D., Mulkey, Z., & Nugent, K. (2015). Electronic cigarettes—a narrative review for clinicians. *Am J Med* 128(7), 674-681.
- 12- Vardavas C, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN, Behrakis PK. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: Impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest.* 2012 Jun;141(6):1400–6.
- 13- OMS. Guías de calidad del aire de la OMS relativas al material particulado, el ozono, el dióxido de nitrógeno y el dióxido de azufre. Actualización mundial 2005. OMS. 2005;25.
- 14- Schober W, Szendrei K, Matzen W, Osiander-Fuchs H, Heitmann D, Schettgen T, et al. Use of electronic cigarettes (e-cigarettes) impairs indoor air quality and increases FeNO levels of e-cigarette consumers. *Int J Hyg Environ Health.* Urban and Fischer Verlag Jena; 2014;217(6):628–37.
- 15- World Health Organization. WHO. Electronic cigarettes (e-cigarettes) or electronic nicotine delivery systems. *Tob Free Initiat* [Internet]. World Health Organization; 2015.
- 16- Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. Efficiency and Safety of an Electronic Cigarette (ECLAT) as Tobacco Cigarettes Substitute: A Prospective 12-Month Randomized Control Design Study. *PLoS One.* 2013;8(6):1–12.
- 17- Poder Legislativo Uruguay. Ley 18256 Control de Tabaquismo. 2008. [Internet]. Disponible en <https://parlamento.gub.uy/documentosyleyes/leyes/ley/18256>
- 18- Llambí DL, Parodi C, Barros LM, Pippo DA. Cigarrillo electrónico: controversias y cautela. 2014;30(2):137–8.

# Tratamiento de la hipertensión arterial

## Introducción

**Dr. Washington Vignolo**  
Profesor Agregado Clínica Médica  
"B". Hospital de Clínicas. Facultad  
de Medicina. Universidad de la  
República, Uruguay

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad no transmisible frecuente que se asocia a morbilidad y mortalidad significativas. Según datos de la Organización Mundial de la Salud la HTA es la primera causa de muerte en el mundo: en 2014 fue responsable de 7.5 millones de defunciones lo que corresponde al 7.5% del total de las mismas<sup>1</sup>.

En Uruguay la prevalencia de esta enfermedad es de un 33%. Sin embargo, solo un 68% de los hipertensos está diagnosticado como tal. A penas un 48% está tratado y nada más que el 11% está bien controlado<sup>2</sup>.

De lo anterior se sigue que se debe optimizar el tratamiento de la HTA para disminuir sus severas complicaciones. Este tratamiento incluye en todos los casos cambios de estilo de vida, pero muchos pacientes requieren además el uso de fármacos antihipertensivos.

## Cambio de estilo de vida

Las medidas de cambio de estilo de vida son efectivas. Incluyen en esencia un ajuste de la dieta en cantidad y calidad, el desarrollo de actividad física en forma regular y la moderación en el consumo de alcohol. Por cada 10 kg de descenso ponderal la presión arterial sistólica (PAS) baja entre 5 y 10 mm de Hg<sup>34</sup>. La implementación de una dieta tipo DASH con abundantes frutas y vegetales y pocas grasas logra bajar la PAS entre 8 y 14 mm de Hg<sup>56</sup>. Por otra parte la reducción en el consumo de sodio a no más de 100 mmol por día (6 g de cloruro de sodio) disminuye la PAS entre 2 y 8 mm de Hg<sup>567</sup>. El ejercicio físico aeróbico regular (una caminata a paso rápido de 30 minutos al día la mayor parte de los días) baja la PAS entre 4 y 9 mm de Hg<sup>89</sup>. Por último, la moderación en el consumo de alcohol permite un descenso adicional de 2 a 4 mm de Hg de la PAS<sup>10</sup>. Vale la pena señalar que la implementación de las medidas no farmacológicas recién referidas puede lograr un efecto similar al de un fármaco antihipertensivo usado a dosis habituales<sup>11</sup>.

## Inicio de tratamiento farmacológico

Los fármacos antihipertensivos reducen la tasa de eventos adversos cardiovasculares en forma altamente significativa. Un meta-análisis de Law et al<sup>12</sup> mostró una reducción de 22% en el riesgo relativo de eventos coronarios y de 41% en el riesgo relativo de ACV, por cada 10 mm de Hg de reducción de la PAS o 5 mm de Hg de reducción de la presión arterial diastólica (PAD). Sin embargo, el tratamiento antihipertensivo puede tener efectos secundarios adversos, tiene costos para el individuo y para el sistema de salud, y exige un esfuerzo de sostenido de adherencia por parte del paciente. Por tanto se requiere definir en forma precisa sus indicaciones.

Para decidir la conveniencia del inicio de tratamiento farmacológico antihipertensivo es razonable basarse en una estimación del riesgo cardiovascular del paciente. Parecen prudentes las recomendaciones de la guía conjunta de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de HTA (ESH)<sup>13</sup>. Se sugiere en ella una estimación cualitativa del riesgo cardiovascular de cada hipertenso según los niveles de presión arterial (PA), la presencia y número de otros factores de riesgo cardiovascular con particular énfasis en la diabetes, la existencia de daño de órgano blanco, la existencia de enfermedad renal y su severidad y la existencia de enfermedad cardiovascular establecida. Los hipertensos quedarían subdivididos en grupos de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto (Tabla 1).

Otros factores de riesgo, daño de órgano blanco asintomático o enfermedad	Presión Arterial (mm Hg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA grado 3 PAS $\geq$ 180 o PAD $\geq$ 110
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
$\geq$ 3 FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
DOB, ERC estadio 3 o diabetes	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC estadio $\geq$ 4, o diabetes con DOB/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

DOB: daño de órgano blanco; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FR: Factores de riesgo cardiovascular; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

**Tabla 1.** Estimación del riesgo cardiovascular del paciente hipertenso

Hay consenso en iniciar drogas antihipertensivas en pacientes con cifras tensionales muy altas, con HTA grado 2 o 3 (PAS  $\geq$  160 y/o PAD  $\geq$  100 mm Hg), y en hipertensos con valores de PA más bajos con HTA grado 1 (PAS entre 140 y 149 mm Hg y/o PAD entre 90 y 99 mm Hg) si su riesgo es alto o muy alto o si no se logra un adecuado control de la PA a pesar de las medidas de cambio de estilo de vida mantenidas durante algunos meses aunque su riesgo sea bajo o moderado. En los pacientes añosos se plantea mayor tolerancia con las cifras tensionales.

Un meta-análisis reciente<sup>14</sup> sustenta estas recomendaciones; el análisis de 32 ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento activo versus placebo mostró reducciones significativas del riesgo de la mayoría de los eventos cardiovasculares adversos con el descenso farmacológico de la PA en todas las categorías de HTA incluso en HTA grado 1 de riesgo bajo a moderado. Las mayores reducciones de riesgo relativo estandarizado para descensos de 10/5 mm Hg de PAS/PAD fueron para el ACV (27–42%) y para la IC (20–55%), con reducciones menores para enfermedad arterial coronaria (12–17%), mortalidad cardiovascular (13–22%), y mortalidad global (7–18%). Los riesgos relativos no mostraron ninguna tendencia significativa a modificarse según el nivel de PA basal.

## Metas de PA

Cuando se decide iniciar tratamiento farmacológico de la HTA se debe definir los valores de PA que se intenta alcanzar. En general la evidencia sugiere como adecuados valores menores de 140/90 mm Hg. En los diabéticos se sugiere valores un poco menores de presión arterial diastólica (PAD), inferiores a 85 mm Hg. En los añosos se sugiere intentar llevar la PAS a 140-150 mm Hg y si la tolerancia al tratamiento es adecuada se plantea intentar lograr objetivos similares a los de la población general<sup>13</sup>.

Pocos estudios han sido diseñados para definir el mejor valor de PA objetivo en distintos tipos de pacientes. El National Institute of Health (NIH) auspició una serie de estudios destinados a definirlo que se resumen a continuación.

- El **Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)**<sup>15</sup> fue un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, con adjudicación de objetivo final en forma ciega (diseño PROBE). Se incluyó 9.361 pacientes de alto riesgo sin diabetes ni historia de ACV previo que fueron asignados a control estricto de PA con una PAS objetivo menor a 120 mm Hg o control habitual de PA con PAS objetivo menor a 140 mm Hg. Los criterios de inclusión fueron edad  $\geq$  50 años, PAS entre 130 y 180 mm Hg, y riesgo de eventos cardiovasculares aumentado dado por la presencia de uno o más de los siguientes: enfermedad cardiovascular clínica o subclínica (excepto ACV), enfermedad renal crónica (ERC) con filtrado glomerular estimado (FGE) entre 20 y 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (calculado con la fórmula Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]), riesgo cardiovascular a 10 años  $\geq$  15% (calculado con el score de Framingham), edad  $\geq$

75 años. El objetivo final primario fue el agregado de infarto de miocardio (IM), otros síndromes coronarios agudos (SCA), ataque cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca (IC) o mortalidad cardiovascular. La mediana de seguimiento fue de 3.26 años.

Las dos estrategias terapéuticas resultaron en una diferencia rápida y sostenida en la PAS entre ambos grupos. Al cabo de un año, la PAS media fue 121.4 mm Hg en el grupo de tratamiento intensivo y de 136.2 mm Hg en el grupo de tratamiento estándar. La diferencia promedio fue de 14.8 mm Hg. La PAD media al cabo de 1 año fue 68.7 mm Hg y 76.3 mm Hg en los grupos de tratamiento intensivo y estándar respectivamente.

Se confirmó un evento correspondiente al objetivo primario en 562 participantes -243 en el grupo de tratamiento intensivo (1.65% por año) y 319 en el grupo de tratamiento estándar (2.19% por año) (HR con tratamiento intensivo 0.75, IC 95% 0.64-0.89;  $p < 0.001$ ).

A lo largo del estudio hubo 365 muertes -155 en el grupo de tratamiento intensivo y 210 en el grupo de tratamiento estándar (HR 0.73, IC 95% 0.60-0.90;  $p = 0.003$ ).

El riesgo relativo de muerte de causa cardiovascular fue 43% menor en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de tratamiento estándar ( $p = 0.005$ ).

En suma, en pacientes de alto riesgo sin diabetes ni ACV previo, SPRINT demostró una reducción significativa de eventos cardiovasculares adversos mayores fatales y no fatales así como de mortalidad global en paciente asignados a una PAS objetivo inferior a 120 mm Hg versus una PAS objetivo menor a 140 mm Hg.

- El **Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3)**<sup>16</sup> estudió los efectos de distintas presiones arteriales objetivo en la tasa de recurrencia de ACV en sujetos con un infarto lacunar reciente. El diseño fue similar al de SPRINT (aleatorizado, abierto, con adjudicación ciega de eventos). Se incluyó pacientes con un infarto lacunar reciente y sintomático documentado por RNM. Los pacientes fueron asignados a dos grupos de PAS objetivo: 130-139 mm Hg versus menos de 130 mm Hg. El objetivo primario fue la reducción en la tasa de ACV de cualquier tipo. Al cabo de un año la PAS media fue de 138 mm Hg (IC 95% 137-139) en el grupo asignado a presiones más altas y 127 mm Hg (IC 95% 126-128) en el grupo asignado a presiones más bajas. Los pacientes asignados a la PAS más baja presentaron una reducción no significativa en la tasa de ACV de cualquier tipo (HR 0.81, IC 95% 0.64-1.03,  $p = 0.08$ ), ACV fatal o incapacitante (HR 0.81, IC 95% 0.53-1.23,  $p = 0.32$ ), y en el objetivo compuesto de IM o muerte vascular (HR 0.84, IC 95% 0.68-1.04,  $p = 0.32$ ). La tasa de hemorragia cerebral se redujo en forma significativa (HR 0.37, IC 95% 0.15-0.95,  $p = 0.03$ ). Los efectos adversos dependientes del tratamiento fueron poco frecuentes.

En conclusión, SPS3 no logró demostrar que el descenso de la PAS a menos de 130 mm Hg en pacientes con un infarto lacunar previo redujera en forma significativa la tasa de nuevo ACV comparado con un descenso tensional menos intenso a valores de PAS entre 130-139 mm Hg. No obstante, la tasa de hemorragia cerebral si se redujo en forma significativa con el control más intensivo de la PAS.

- El estudio **Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)**<sup>17</sup> fue realizado para definir si una PAS objetivo menor a 120 mm Hg disminuía la tasa de eventos cardiovasculares mayores en diabéticos tipo 2 de alto riesgo comparada con una PAS objetivo estándar menor de 140 mm Hg. Se incluyó 4.733 diabéticos tipo 2 que fueron asignados en forma aleatoria a los dos grupos de PAS objetivo mencionados. El objetivo final primario fue la suma de IM no fatal, ACV no fatal y muerte por causa cardiovascular. El seguimiento medio fue de 4.7 años.

Luego de 1 año la PAS medio fue 119.3 mm Hg en el grupo asignado a tratamiento intensivo y de 133.5 mm Hg en el grupo de tratamiento estándar. La tasa anual del objetivo primario fue de 1.87% en el grupo de tratamiento intensivo y de 2.09% en el grupo de tratamiento estándar (HR con tratamiento intensivo, 0.88, IC 95% 0.73-1.06,  $p = 0.20$ ). Las tasas anuales de mortalidad global fueron 1.28% y 1.19% en los dos grupos respectivamente (HR 1.07, IC 95% 0.85-1.35,  $p = 0.55$ ). Las tasas anuales de ACV, que fue un objetivo secundario preespecificado, fueron 0.32% y 0.53% en los dos grupos respectivamente lo que tuvo significación estadística (HR 0.59, IC 95%, 0.39-0.89,  $p = 0.01$ ).

La tasa de eventos adversos fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento intensivo (3.3%) que en el de tratamiento estándar (1.3%) ( $p < 0.001$ ).

En suma: En una población de diabéticos tipo 2 la tasa de IM no fatal, ACV no fatal y muerte por causa cardiovascular no tuvo diferencias significativas entre el grupo

asignado a control intensivo de la PAS versus control estándar de la misma. Sin embargo, hubo una reducción significativa en la tasa de ACV en el grupo de tratamiento intensivo.

Estos tres estudios de diseño similar muestran resultados a primera vista discordantes. Cabe sin embargo realizar las siguientes consideraciones: 1) en el caso de ACCORD, la tasa de eventos en el grupo de diabéticos asignados a tratamiento estándar fue francamente inferior a la esperada, lo que redujo el poder estadístico del estudio. De hecho hubo una reducción no significativa en el objetivo final primario que incluye un eventual beneficio de hasta un 27% de reducción de eventos, cifra en todo similar a la observada en SPRINT. Por otro lado, la tasa de ACV se redujo significativamente. 2) En el caso de SPS3 hubo también una reducción no significativa en el objetivo primario compatible con una disminución eventual de hasta 36% en la tasa de ACV de cualquier tipo. Además la tasa de ACV hemorrágico se redujo en forma significativa. Si se consideran estos datos en su conjunto parecería que los mejores resultados en términos de prevención de eventos vasculares adversos se lograría con valores de PAS entre 120 y 130 mm Hg.

Un meta-análisis de Thomopoulos et al<sup>18</sup>, que incluyó los datos de los tres grandes estudios arriba analizados, proporciona una buena síntesis de los que sabemos hoy acerca de los valores de PA objetivo. Este meta-análisis estudió los efectos de un control más intenso versus menos intenso de la PA sobre la tasa de eventos adversos cardiovasculares. Además investigó los niveles óptimos de PA a lograr con el tratamiento antihipertensivo. Se incluyó ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento antihipertensivos realizados entre 1966 y 2015. Dieciséis estudios compararon un tratamiento más intenso versus menos intenso y totalizaron 56.235 pacientes. Treinta y cuatro estudios, con un total de 138.127 pacientes, tuvieron niveles de PAS en el grupo activo o en el grupo de tratamiento más intenso, por debajo de tres niveles de corte predeterminados. El tratamiento más intenso redujo significativamente el riesgo de ACV (RR 0.71, IC 95% 0.60-0.84), eventos coronarios (RR 0.80, IC 95% 0.68-0.95) y mortalidad cardiovascular (RR 0.79, IC 95% 0.63-0.97) pero no de insuficiencia cardíaca o mortalidad por cualquier causa. La estratificación de los 34 ensayos clínicos aleatorizados según 3 valores de corte de PAS (150, 140 y 130 mm Hg) mostró que una disminución de la PAS/PAD de 10/5 mm Hg en cada uno de estos grupos redujo en forma significativa todos los eventos adversos en la misma proporción (igual reducción de riesgo relativo). Sin embargo, la reducción de riesgo absoluto para la mayoría de los eventos tuvo una tendencia significativa a disminuir en los grupos de menor PA. Este menor beneficio debe ser tenido en cuenta a la hora de elegir el mejor valor de PA objetivo para cada paciente individual contraponiéndolo al mayor riesgo de efectos adversos y a la mayor dificultad de adherencia al tratamiento.

## Estrategias terapéuticas

Como ya se dijo los antihipertensivos reducen en forma notoria la tasa de eventos vasculares adversos. Un meta-análisis de 68 ECA incluyó 245.000 hipertensos asignados a tratamiento con fármacos o placebo o a tratamiento farmacológico más o menos intenso. Por cada 10 mm Hg de descenso de la PAS y/o 5 mm de descenso de la PAD se observaron reducciones claramente significativas en la tasa de ACV (36%), de IC (43%), de eventos coronarios (16%), de mortalidad cardiovascular (18%) y de mortalidad global (11%)<sup>19</sup>.

Existen 5 grandes familias de drogas antihipertensivas: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión, inhibidores de los receptores de angiotensina 2 y bloqueantes de los canales cálcicos. Las 5 clases de drogas antihipertensivas producen una reducción de similar magnitud de la PA cuando se las utiliza a dosis estándar. Lo que es más importante aún, las 5 clases de drogas antihipertensivas reducen el riesgo de eventos vasculares mayores adversos en forma similar (Los betabloqueantes disminuyen la tasa de eventos coronarios adversos en los primeros años después en un infarto de miocardio más allá de lo esperable por su efecto antihipertensivo). Por lo tanto, el principal beneficio del tratamiento antihipertensivo depende del descenso de la presión arterial per se y es ampliamente independiente de las drogas utilizadas. El descenso de la PA ocurre cualquiera sea su nivel pre tratamiento pero es mayor cuanto más alto sea el mismo<sup>1220</sup>.

Los efectos hipotensores de las diferentes clases de drogas son aditivos. Un meta-análisis de 42 estudios con 10.968 pacientes mostró que los efectos antihipertensivos de 2 drogas pertenecientes a distintos grupos farmacológicos es aproximadamente igual a la suma de los efectos producidos por cada droga aislada. Por otro lado, el efecto antihipertensivo de duplicar la dosis de una droga es tan sólo de alrededor de un 20% del observado al asociar dos drogas a dosis habituales<sup>21</sup>. Los efectos adversos causados por las tiazidas, los betabloqueantes y los calcioantagonistas son fuertemente dosis dependientes. Los efectos adversos de los IECAs son independientes de la dosis. Los ARA 2 suelen generar pocos efectos adversos mayores.

En general se obtienen buenos resultados en el manejo de la HTA si se siguen las siguientes recomendaciones. La presión objetivo debe lograrse en forma gradual y progresiva excepto en situación de emergencia hipertensiva. Es prudente utilizar drogas de acción prolongada que se administren una vez al día. Esto mejora la adherencia al tratamiento. Se debe pensar si es conveniente iniciar el tratamiento con monoterapia o emplear una combinación de drogas antihipertensivas; excepto en casos de HTA leve o de sujetos ańosos se sugiere el uso de combinación de drogas desde el inicio dado su mayor efecto antihipertensivo y sus menores efectos colaterales. Por último es de primordial importancia enfatizar que el tratamiento debe ser individualizado al paciente concreto considerando sus comorbilidades, preferencias, tolerancia al tratamiento y efectos adversos de los distintos fármacos.

Cuando se utiliza combinación de drogas se sugiere utilizar asociación de dosis fijas en un mismo comprimido. Un meta-análisis que incluyó 30.295 pacientes comparó la adherencia al tratamiento cuando se utilizó fármacos asociados a dosis fijas en un mismo comprimido versus combinación de fármacos a dosis libres en comprimidos separados. Se observó una adherencia significativamente mayor con el uso de combinación de fármacos a dosis fijas en un mismo comprimido (OR 1.29, IC 95% 1.11-1.50).

Con respecto a que fármacos asociar es pertinente realizar algunas consideraciones. En sujetos con prediabetes, diabetes y enfermedad renal crónica (sobre todo proteinúrica) es aconsejable incluir en el plan de tratamiento un IECA o un ARA 2. Por otra parte, en los pacientes con prediabetes (glicemia de ayuno alterado y/o intolerancia a la glucosa) se desaconseja emplear la asociación de atenolol y tiazidas debido a su efecto diabetogénico. En aquellas personas con angina de pecho o en los primeros dos años después de un infarto de miocardio se sugiere incluir en el plan antihipertensivo un betabloqueante dado su efecto anti isquémico y de reducción de la mortalidad. Si existe disfunción sistólica de ventrículo izquierdo e HTA, la asociación de un IECA o un ARA 2 con algunos betabloqueantes como carvedilol, bisoprolol o metoprolol de acción prolongada baja la PA y prolonga la sobrevida. Los calcioantagonistas y/o diuréticos son particularmente efectivos en la HTA sistólica aislada del paciente ańoso.

La asociación de calcioantagonistas e inhibidores de la enzima convertidora ha recibido un fuerte impulso desde la publicación del estudio ACCOMPLISH<sup>22</sup>. El mismo incluyó hipertensos de alto riesgo aleatorizados a la combinación de amlodipina/benazepril o hidroclorotiazida/benazepril en dosis fijas. Se realizó un seguimiento de 3 años al cabo del cual se documentaron los siguientes resultados. Amlodipina/benazepril redujo la PAS comparada con amlodipina/HCT en 0.7 mm Hg ( $p < 0.05$ ). El objetivo primario de mortalidad cardiovascular, ACV, IM, necesidad de revascularización coronaria, angina inestable y muerte súbita abortada fue significativamente menor en el brazo amlodipina/benazepril (9.2%) comparado con en el brazo hidroclorotiazida/benazepril (11.4%) ( $p = 0.0002$ ). Los autores de este estudio concluyen que la combinación a dosis fijas de amlodipina/benazepril es mejor que la combinación hidroclorotiazida/benazepril para disminuir la PA así como para reducir efectos vasculares adversos en hipertensos de alto riesgo.

La administración de al menos un antihipertensivo en la noche puede permitir un adecuado control de la PA y una reducción de eventos cardiovasculares adversos. Esta estrategia terapéutica se conoce como cronoterapia. El estudio MAPEC<sup>23</sup> analizó 2.156 hipertensos que fueron aleatorizados a recibir toda la medicación antihipertensiva en la mañana o uno o más fármacos en la noche. El seguimiento medio fue de 5.6 años y se realizó un MAPA de 48 horas al inicio y por lo menos una vez al año. El grupo asignado a recibir al menos un antihipertensivo en la noche tuvo una reducción significativa de la PA promedio durante el sueño, un mayor descenso relativo de la PA durante el sueño, una prevalencia significativamente mayor de PA bien controlada por MAPA, una reducción significativa del status non dipper y lo que es más importante un riesgo relativo significativamente menor de eventos cardiovasculares totales (RR 0.39, IC 95% 0.29-0.51) y de eventos cardiovasculares mayores (RR 0.33, IC 95%, 0.19-0.55).

La HTA resistente merece algunas consideraciones. Se define como tal a aquélla que no se logra controlar con el uso de tres drogas antihipertensivas a dosis plenas incluyendo un diurético o que requiere para su control cuatro o más fármacos. El estudio PATHWAY-2<sup>24</sup> demostró que, en hipertensos resistentes, el agregado de espironolactona a dosis de 25-50 mg por día logra descensos de la PA superiores a los que produce un betabloqueante (bisoprolol) o un alfabloqueante (doxazocina). Este resultado apoya el papel central de la retención hidrosalina en la HTA resistente.

Un último hecho a considerar es el enorme impacto poblacional del tratamiento de la HTA. Un descenso de la PAS media de una población tan pequeño como 5 mm de Hg logra disminuir la mortalidad total un 7%, la mortalidad por enfermedad arterial coronaria un 9% y la mortalidad por ACV un 14%. Por tanto, no cabe del beneficio poblacional del descenso de la PA más allá del ya bien conocido beneficio para cada individuo concreto.<sup>25</sup>

## Bibliografía

- 1- World Health Organization. Global health risks, [Internet]. 2009 [cited 2017 Aug 10] Available from [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/global\\_health\\_risks/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/)
- 2- Sanchez R a, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin American guidelines on hypertension. *J Hypertens*. 2009;27(5):905-922. doi:10.1097/HJH.0b013e32832aa6d2.
- 3- Effects of Weight Loss and Sodium Reduction Intervention on Blood Pressure and Hypertension Blood Pressure Incidence in Overweight People With High-Normal. *Arch Intern Med*. 1997;157:657-667.
- 4- He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35(2):544-549. doi:10.1161/01.HYP.35.2.544.
- 5- Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, et al. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches To Stop Hypertension ( Dash ) Diet. *N Engl J Med*. 2001;344(1):3-10. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM200101043440101>.
- 6- Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-morton DG. Effects of Diet and Sodium Intake on Blood Pressure : Subgroup Analysis of the DASH-Sodium trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:1019-1028.
- 7- Chobanian A V, Hill M. Sodium and Blood Pressure A Critical Review of Current Scientific Evidence. *Blood Press*. 2000:858-863.
- 8- Kelley G a, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2000;35(3):838-843. doi:10.1161/01.HYP.35.3.838.
- 9- Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503. doi:200204020-00006 [pii].
- 10- Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001;38(5):1112-1117. doi:10.1161/hy1101.093424.
- 11- Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Jama*. 2003;289(19):2560-2572. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sci-hub.io/books/NBK9630/>.
- 12- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009;338(June):b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
- 13- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151.
- 14- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels. Overview and meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2296-2304. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
- 15- SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
- 16- SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: The SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-515. doi:10.1016/S0140-6736(13)60852-1.
- 17- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-1585. doi:10.1056/NEJMoa1001286.
- 18- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(4):613-622. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
- 19- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2014;32:2285-2295. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.

- 20- Law M, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003;326(7404):1427. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427.
- 21- Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med*. 2009;122(3):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
- 22- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl Med*. 2006;2213-2224. doi:10.1056/NEJMoa1109400.
- 23- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of Circadian Time of Hypertension Treatment on Cardiovascular Risk: Results of the MAPEC Study. *Chronobiol Int*. 2010;27(8):1629-1651. doi:10.3109/07420528.2010.510230.
- 24- Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): A randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-2068. doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3.
- 25- Whelton PK, He J, Appel, L J et al. Primary prevention of hypertension. *JAMA*. 2002;288:1882-1888.

# El corazón en la hipertensión arterial

## Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular

**Dr. Sebastián Rosano Zanetti**

Asistente de Clínica Médica. Clínica Médica "B". Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

**Dra. Limay Vázquez**

Residente de Medicina Interna. Clínica Médica "B". Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

**Dr. Washington Vignolo**

Profesor Agregado de Clínica Médica. Clínica Médica "B". Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

La hipertensión arterial (HTA) es una patología altamente prevalente en los países occidentales. Un meta-análisis español publicado en 2005 mostró una prevalencia de HTA de 34 % para ambos sexos, ascendiendo hasta un 66,7 % en mayores de 65 años <sup>(1)</sup>. El vínculo de la HTA con las repercusiones cardiovasculares es bien conocido. Estudios epidemiológicos como el de Framingham y otros demostraron que la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) tienen una asociación positiva, continua e independiente con la presencia de enfermedad CV. Incluso los niveles "normales-altos" de presión arterial (pre-hipertensos) presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV) <sup>(2)</sup>. El riesgo para ambos sexos de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC) se duplica con cifras de presión arterial (PA)  $\geq 160/100$  mm Hg en comparación con quienes presentan PA  $< 140/90$  mm Hg. El peso de la HTA como factor de riesgo (FR) para el desarrollo de IC es mayor en mujeres que en hombres, en quienes la IC se presenta más comúnmente asociada a cardiopatía isquémica <sup>(3)</sup>. Por otra parte, el vínculo de la HTA con la cardiopatía isquémica está bien establecido, multiplicando hasta por 6 veces el riesgo de infarto de miocardio (IAM). En algunas series hasta el 80 % de los pacientes con coronariopatía eran hipertensos (4,5). Un hecho fisiopatológico importante es la presencia de isquemia sin lesiones coronarias, debido a la alteración de la relación capilar-célula, la disminución del tiempo de perfusión coronaria, la compresión extrínseca generada sobre los vasos coronarios y el compromiso microvascular que puede presentar este grupo de pacientes. Finalmente, la HTA es uno de los principales proveedores de fibrilación auricular (FA), presente en algunas series en más del 90 % de los pacientes con esta arritmia <sup>(6)</sup>. El potencial arritmogénico de la HTA comprende también las arritmias ventriculares benignas y malignas <sup>(4)</sup>.

## Cardiopatía hipertensiva

La enfermedad hipertensiva del corazón puede definirse como la afectación cardíaca secundaria al incremento sostenido de los niveles de PA. Comprende alteraciones estructurales y geométricas del ventrículo izquierdo (VI), la auriculomegalia izquierda y otras alteraciones estructurales que analizaremos, en conjunto con alteraciones funcionales caracterizadas por la disfunción diastólica del VI; alteraciones en la estructura y función de los vasos coronarios y trastornos del ritmo y la conducción eléctrica <sup>(7)</sup>.

El hecho patológico central de la cardiopatía hipertensiva es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) secundaria a la elevación de las cifras de PA. Existen otras causas de HVI como cardiopatías valvulares (principalmente estenosis aórtica) y otras cardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica. Para diagnosticar HVI se pueden utilizar distintos métodos, entre los cuales están el electrocardiograma (ECG), el ecocardiograma, la cardio-resonancia y la tomografía (4,7).

El ECG está ampliamente disponible, pero tiene baja sensibilidad para el diagnóstico. Los criterios electrocardiográficos de HVI, aún los más sensibles como el de Cornell o el de Lyon-Sokolow, se presentan en un bajo porcentaje de pacientes hipertensos, siendo más probable encontrarlos en sujetos con HVI moderada-severa (sensibilidad 10-57%). Sin embargo, la presencia de HVI en el ECG tiene un importante significado pronóstico, ya que aumenta el riesgo de IAM, IC y muerte súbita en 6-8 veces y triplica la mortalidad global (7,8). Aún más, la regresión de la HVI en el ECG se asocia a mejores resultados CV <sup>(4)</sup>. La presencia de un patrón de sobrecarga del ventrículo izquierdo, definido como undescenso convexo del ST en cara lateral asociado a inversión asimétrica de la onda T con polaridad opuesta a la dominante del QRS, ha demostrado ser un marcador de HVI y un predictor independiente de eventos CV adversos <sup>(9)</sup>.

## Diagnóstico ecocardiográfico

La HVI debe definirse en términos de **masa del VI**, en cuyo cálculo se toman en cuenta el grosor de la pared del VI y el diámetro cavitario <sup>(10)</sup>. Aún más, la masa del VI debe ser relacionada con la superficie corporal, lo que define el **índice de masa del VI (IMVI)**. El IMVI puede calcularse por ecocardiografía, ya sea lineal o bidimensional (2D). Si bien existen ventajas con el uso de la ecocardiografía 2D, los estudios epidemiológicos que estudiaron el pronóstico CV en función del

IMVI emplearon el método lineal. Los valores de corte en la ecocardiografía lineal son de 115 g/m<sup>2</sup> para hombres y 95 g/m<sup>2</sup> para mujeres, y para el método 2D de 102 g/m<sup>2</sup> para hombres y 88 g/m<sup>2</sup> para mujeres<sup>(11)</sup> (Tabla 1). El IMVI es un fuerte predictor de riesgo CV y muerte, como se demuestra en un estudio de Schillaci et al, en el que se siguió 1925 sujetos con HTA no complicada evaluados mediante monitoreo ambulatorio de la PA (MAPA) y ecocardiograma modo-M una media de 4 ± 2 años. El IMVI agrupado en quintiles mostró una relación lineal directa con la aparición de eventos adversos CV y con la mortalidad global, de forma independiente de los niveles de PA medidos por MAPA y de otros FRCV como la DM, edad, género, tabaquismo y nivel de colesterol sérico<sup>(12)</sup>.

	Hombres	Mujeres
<b>Método lineal</b>		
IMVI (g/m <sup>2</sup> )	43-95	49-115
<b>Método 2D</b>		
IMVI (g/m <sup>2</sup> )	44-88	50-102

**Tabla 1.** Valores normales del IMVI según distintos métodos del ecocardiograma. Adaptado de referencia 11.

Otro parámetro ecocardiográfico de relevancia es el **grosor miocárdico relativo (relativewallthickness - RWT por su sigla en inglés)**<sup>(13)</sup>. Se calcula mediante el cociente 2PP / DdVI (donde PP es el grosor de la pared posterior del VI y DdVI es el diámetro diastólico del VI) que valora el grosor parietal en relación al diámetro cavitario en diástole. Para que su cálculo sea fiable la geometría del VI debe ser groseramente uniforme, ya que su alteración conlleva errores en el cálculo. Se pueden definir 4 patrones ecocardiográficos a partir de la combinación del RWT (punto de corte 0,42) y el IMVI<sup>(11)</sup> (Figura 1). El **patrón normal** es aquel en que no hay aumento de la masa del VI ni aumento del grosor de la pared. Cuando el grosor parietal en relación al diámetro cavitario aumenta (RWT mayor a 0,42) pero no existe aumento de la masa del VI (IMVI normal) se está ante un **remodelado concéntrico**. Si el grosor miocárdico relativo y el IMVI aumentan se diagnostica **hipertrofia concéntrica** del VI. Estos dos patrones son los que conllevan mayor riesgo de eventos CV y muerte, de forma independiente a los niveles de PA<sup>(14)</sup>. Por último, el aumento de la masa del VI con un RWT normal implica la dilatación del VI y definen la hipertrofia excéntrica. Este patrón es el más frecuente en algunas series, y se postula que esto se debe a la actuación de otras noxas sobre el miocardio, como la isquemia<sup>(14)</sup>. Se han propuesto clasificaciones nuevas más precisas basadas en cardio-resonancia que dividen a los pacientes con patrones de hipertrofia excéntrica en aquellos que tienen un verdadero aumento de la masa y el volumen VI y aquellos que solamente tienen un aumento del volumen del VI, describiendo un nuevo patrón de "magnificación cardíaca" sin verdadera dilatación. Estos patrones tendrían diferencias etiológicas y pronósticas<sup>(15)</sup>.

RWT > 0,42	REMODELADO CONCÉNTRICO	HIPERTROFIA CONCÉNTRICA
RWT < 0,42	NORMAL	HIPERTROFIA EXCÉNTRICA
	IMVI NORMAL	IMVI AUMENTADO

**Figura 1.** Patrones geométricos del VI según el grosor miocárdico relativo (RWT) y el índice de masa del VI (IMVI). Un grosor parietal aumentado asociado a un IMVI normal define el patrón de remodelado concéntrico (arriba a la izquierda). El aumento del grosor parietal y del IMVI determina la hipertrofia concéntrica (arriba a la derecha). Un IMVI aumentado con un RWT normal configura una hipertrofia excéntrica (abajo a la derecha). Referencia 13.

Para ilustrar lo antedicho citamos el estudio de Tsao et al en el cual se siguió de forma prospectiva a 1715 sujetos miembros de la cohorte de descendientes del estudio Framingham, sin enfermedad CV prevalente, por una media de 8,4 años, siendo evaluados por cardio-resonancia con un end-point combinado de enfermedad CV (IAM, insuficiencia coronaria, IC, ACV, muerte CV). En este trabajo se observó que el riesgo de eventos CV aumentó 33% por cada aumento de 10 g/m<sup>2</sup> del IMVI y el riesgo de eventos CV aumentó 59% (HR 1,59 p=0,009) por cada 0,1 unidad de aumento del RWT<sup>(16)</sup>.

## Factores asociados con la HVI

Es bien sabido que la HVI es una entidad heterogénea, en la cual el grado de hipertrofia es muy variable entre los distintos sujetos. Algunos factores se reconocen como asociados a mayores grados de HVI. En primer lugar la PA está claramente asociada con esta entidad.

En este sentido los niveles de PA medidos por MAPA predicen el riesgo de desarrollar HVI de forma más confiable que la medición de PA en consultorio (10,17). En particular la carga diaria (porcentaje de tiempo diurno con  $PA \geq 135/85$  mm Hg) y la carga nocturna (porcentaje de tiempo nocturno con  $PA \geq 120/70$  mm Hg) se asocian a mayores grados de HVI. Por otra parte, los sujetos que presentan el patrón non-dipper (ausencia del descenso fisiológico nocturno  $> 10\%$  de los valores diurnos de PA) también tienen mayores grados de HVI y fibrosis (18,19). Además, la HVI se puede encontrar incluso con elevaciones límites de PA (pre-hipertensos), constituyendo un grupo con mayor riesgo CV (20,21). Por último, las elevaciones exageradas transitorias de la PA, por ejemplo, ante el estrés o el ejercicio implican mayor riesgo de desarrollo de HVI <sup>(22)</sup>.

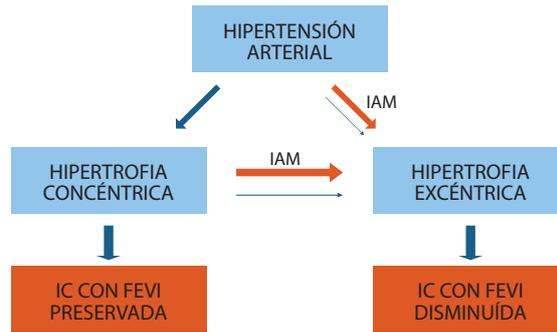
Sin embargo la PA no es el único factor determinante de HVI. Elementos demográficos como el sexo femenino, la edad avanzada y la raza negra multiplican el riesgo de presentar HVI. Asimismo en cualquier paciente dado la asociación con otras cardiopatías determina mayor probabilidad de HVI. Mención especial requieren la diabetes mellitus (DM) y la obesidad, enfermedades con alto impacto cardiovascular y alta prevalencia de HVI (4,7,10). Dentro de los mecanismos neuro-humorales que se vinculan al desarrollo de HVI y a su heterogeneidad destaca la hiperactividad del sistema renina-angiotensina- aldosterona (SRAA), postulándose una acción sistémica y local (intracardiaca) del mismo. En particular, la angiotensina II es un mediador de suma importancia en estos pacientes. Así, en estudios experimentales en animales la sobre-expresión del gen del angiotensinógeno determina la presencia de grados avanzados de HVI; además, en pacientes con enfermedad renovascular, en quienes el SRAA se encuentra sobre-estimulado, hay mayor grado de HVI para un nivel dado de PA. Esto explica también el beneficio de los ARA II y los IECA en el tratamiento de estos pacientes (23,24,25). Otros mediadores de HVI son la disfunción endotelial y la acción de la norepinefrina secundaria a la activación del sistema nervioso simpático(SNS).

Un elemento importante a resaltar es que la HVI no está determinada únicamente por la hipertrofia o hiperplasia de los miocitos sino que también es una enfermedad del intersticio cardíaco dada por fibrosis miocárdica, con aumento del depósito de colágeno, particularmente tipos I y III secundario al aumento de su síntesis y la disminución de su degradación por las metaloproteinasas. El patrón de depósito del colágeno se vincula con el tipo de afectación funcional. La disfunción sistólica del VI se relaciona con el depósito perivascular y de tipo cicatrizal mientras que la disfunción diastólica lo hace con el depósito intermisial, o sea, entre las miofibrillas, determinando menor distensibilidad del VI (26,27,28). Por último, existen diferencias genéticas en el desarrollo de HVI. Particularmente se ha visto que el genotipo DD de la ECA se asocia con HVI <sup>(29)</sup>.

Estos mecanismos neuro-humorales, hormonales y genéticos proporcionan una posible explicación al hecho de que algunos sujetos puedan desarrollar HVI previo al desarrollo de HTA.

## Evolución de la cardiopatía hipertensiva

En los últimos tiempos se han producido cambios en el concepto de la historia natural de la cardiopatía hipertensiva a raíz de estudios clínicos epidemiológicos. Tradicionalmente se veía a la HVI como un mecanismo de compensación a la sobrecarga de barrera impuesta al VI por el aumento de PA. El aumento del estrés parietal provocaría el desarrollo de HVI como mecanismo compensador. Se pensaba que con el paso del tiempo estos mecanismos de compensación fallaban, por sí mismos o por el agregado de otra injuria miocárdica como la isquemia, evolucionando a la cardiopatía en fase dilatada con disfunción sistólica. Actualmente se ve a la HVI como un mecanismo de enfermedad y no un mecanismo de compensación. Distintas posibilidades de evolución en pacientes hipertensos ponen en tela de juicio el paradigma anterior. Por una parte, se puede ver una evolución a HVI, lo cual aumenta el riesgo de disfunción diastólica y evolución a IC con FEVI preservada <sup>(30)</sup>. Sin embargo, la HTA puede evolucionar a hipertrofia excéntrica, con dilatación del VI y posteriormente IC con FEVI disminuida. Esta vía puede ocurrir de forma espontánea en algunos sujetos, principalmente vinculada a factores genéticos como la raza negra <sup>(31)</sup>, aunque lo más común es la presencia de otras noxas y dentro de ellas la más frecuente la isquemia a través del IAM, como mediador de evolución a dilatación del VI y disfunción sistólica. Finalmente, individuos con HVI concéntrica pueden evolucionar a dilatación del VI y disfunción sistólica aunque esto también ocurre habitualmente en asociación con isquemia/IAM (7,10) (Figura 2).



**Figura 2.** Distintas vías de evolución de la cardiopatía hipertensiva. La HTA puede desembocar en HVI concéntrica (vía de la izquierda), aumentando el riesgo de desarrollar IC con FEVI preservada. También se puede ver la evolución de HTA hacia hipertrofia excéntrica y dilatación sin pasar por una etapa de HVI (vía de la derecha). Este camino puede suceder de forma espontánea (flecha verde) o, más comúnmente, asociada a isquemia (flecha roja). La HVI puede evolucionar a dilatación del VI, habitualmente en presencia de isquemia, siendo poco común que ocurra espontáneamente. Finalmente, la hipertrofia excéntrica y dilatación del VI puede desembocar en IC con FEVI baja. Referencias 7 y 10.

## Disfunción diastólica del VI

Hasta ahora hemos remarcado las alteraciones estructurales más importantes de la cardiopatía hipertensiva. Las mismas traen aparejadas alteraciones funcionales, centradas en la disfunción diastólica (DD) del VI. La disfunción diastólica implica una alteración funcional en la relajación, distensibilidad y llenado del VI en diástole. Para lograr un llenado adecuado del VI sin un aumento de las presiones venosas pulmonares se requiere de una adecuada eyección sistólica, la capacidad de almacenar energía potencial de la contracción en los elementos elásticos del VI, una relajación normal (que es un proceso activo dependiente de energía) y una apropiada distensibilidad del VI (que es un proceso pasivo independiente de energía). En la génesis de la DD se puede ver una alteración de la relajación de los miocitos secundaria a hipoxia e isquemia.

La DD es un factor de riesgo de progresión a falla cardíaca diastólica, entidad definida por la presencia de un síndrome clínico compatible, FEVI > 50% y evidencia de disfunción diastólica del VI. Además, la DD es un predictor independiente de mortalidad CV (32,33, 34, 35).

La diástole es un proceso complejo que se puede dividir en varias etapas. La primera de ellas es la relajación isovolumétrica del VI secundaria a la recuperación elástica de las miofibrillas contraídas en sístole, sin aumento del volumen ni llenado ventricular, que determina una caída de la presión intraventricular. En segundo lugar ocurre la fase de llenado rápido luego de la apertura de la válvula mitral, con aporte de entre el 60 y el 90 % del volumen de llenado. La tercera fase es la diastasis del VI con poco aumento del volumen y la cuarta y última etapa está dada por la contracción auricular, que da cuenta de entre 20-30% del volumen de llenado (esto ilustra claramente la importancia de mantener el ritmo sinusal, dado que la presencia de fibrilación auricular -FA- condiciona una disminución del llenado del VI, hecho que cobra aún más importancia en sujetos con disfunción diastólica).

La caída de la presión intraventricular genera entonces un gradiente de presión entre la AI y el VI, con un efecto de "succión" que ocasiona el llenado del VI (35).

## Diagnóstico de disfunción diastólica

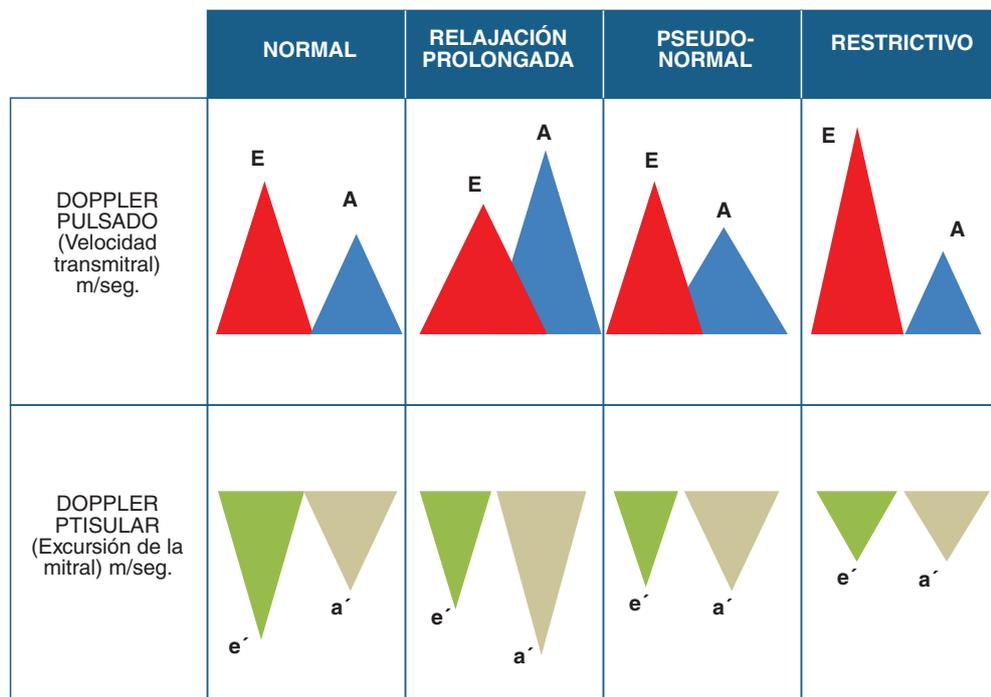
Para el diagnóstico de DD del VI se pueden usar métodos invasivos y no invasivos. Por razones obvias los métodos invasivos no se emplean habitualmente en la práctica clínica.

El ecocardiograma-doppler en sus distintas modalidades es el método de elección para el diagnóstico de DD. En primer lugar nos referiremos al **eco-doppler pulsado**. Si se coloca un volumen de muestra en el extremo distal de las valvas de la mitral en diástole se puede evaluar el flujo transmitral. El mismo tiene una onda E que representa la velocidad del flujo transmitral al inicio de la diástole (llenado rápido) y una onda A que representa la contracción auricular. Si bien este método es útil, la correcta valoración de estos parámetros depende de las condiciones de precarga, poscarga y frecuencia cardíaca, lo cual relativiza su exactitud a la hora de evaluar la función diastólica (36).

Es por eso que se complementa con el **doppler tisular**, modalidad que valora la excursión del anillo de la válvula mitral en diástole, colocando el volumen de muestra a nivel del anillo

mitral. Esta modalidad registra una onda  $e'$ , que representa la velocidad del alejamiento o excursión del anillo de la mitral, o, dicho en otras palabras, el grado de estiramiento y llenado del VI (a mayor disfunción diastólica menor excursión mitral, o menor estiramiento del VI). La onda  $a'$  representa el mismo fenómeno secundario a la contracción auricular. Estas medidas son menos dependientes de las condiciones de carga y por lo tanto su combinación con las anteriores permite definir mejor la presencia de DD.

Es así que podemos definir 3 patrones de disfunción diastólica (Figura 3). En el patrón de tipo **relajación prolongada (DD tipo 1)** hay un aumento del tiempo de relajación isovolumétrica secundario a mayor rigidez del VI. Esto determina una menor caída de la presión intraventricular y un gradiente de presiones menor entre AI-VI. A su vez, la contracción auricular contribuye en mayor medida al llenado en un ventrículo más rígido. Es así que la onda E disminuye su amplitud (menor velocidad transmitral en la fase de llenado rápido) y la onda A aumenta, por lo cual la relación E/A disminuye ( $E/A < 0,75$ ). Conforme sigue avanzando la afectación diastólica se generan mayores presiones en el VI pero también en la AI, por lo cual el gradiente de presión AI-VI y el flujo transmitral vuelven a aumentar. En esta etapa podemos ver el **patrón pseudonormal (DD tipo 2)**, en el cual la relación E/A se normaliza. La maniobra de Valsalva puede distinguir un patrón de llenado VI normal de uno pseudonormal al determinar una caída de las presiones de llenado del VI y objetivar un patrón de tipo relajación prolongada. Es aquí que la relación  $E/e'$  cobra mayor jerarquía, ya que la excursión de la mitral se encuentra disminuida (menor estiramiento fibrilar), por lo cual la onda  $e'$  es menor. El cociente  $E/e'$  por lo tanto aumenta. La presencia de un cociente  $E/e' > 13-15$  confirma la presencia de DD. El **patrón restrictivo** engloba la **DD tipo 3 (reversible) y tipo 4 (irreversible)**. En esta situación hay una exageración de los fenómenos anteriormente explicados, con mayor rigidez del VI y gran aumento de la presión en la AI, lo que genera mayor flujo transmitral y menor excursión mitral, con aumento de la relación E/A y aumentos más marcados de la relación  $E/e'$ . Todo esto determina un mayor nivel de presión intracavitaria en relación a un volumen de llenado dado. En diástole el VI, la AI y la circulación venosa pulmonar conforman una cavidad común, por lo cual el aumento de las presiones ocasiona, con la perpetuación de estas alteraciones, el aumento retrógrado de la presión capilar pulmonar y la aparición de síntomas congestivos (34,35, 36,37).



**Figura 3.** Patrones de disfunción diastólica. Sector superior - Ecocardiograma doppler pulsado, patrones de flujo transmitral. Onda E representa flujo transmitral en fase de llenado rápida, la onda A representa la velocidad del flujo transmitral en sístole auricular. Sector inferior -Ecocardiograma doppler tisular, velocidad de excursión del anillo mitral en diástole (estiramiento o llenado del VI). Onda  $e'$  y onda  $a'$  se correlacionan con fase de llenado rápido y sístole auricular. Patrón tipo relajación prolongada, descenso de onda E por menor flujo transmitral por aumento de la rigidez ventricular. Relación E/A disminuye. Patrón tipo pseudonormal, aumento de flujo transmitral por aumento de presión auricular con mayor gradiente AI-VI, pseudonormalización E/A, relación  $E/e'$  aumenta ( $> 15$ ). Patrón tipo restrictivo, exageración de los mismos fenómenos con mayor aumento E/A y  $E/e'$ . Referencias 35 y 37.

## Otros marcadores de disfunción diastólica

Si bien la presencia de HVI y los patrones de flujo transmitral mencionados son ampliamente utilizados para diagnosticar DD, existen otros parámetros que pueden contribuir a su diagnóstico; particularmente en aquellas situaciones en que el mismo es poco claro (ej. valores intermedios del cociente  $E/e'$  entre 8-15). El primer elemento a considerar es la **auriculomegalia izquierda**, secundaria al aumento de las presiones cavitarias y en menor medida a la existencia de una miopatía auricular con reordenamiento fibrilar y alteración estructural de la aurícula izquierda (AI). El aumento de las dimensiones lineales de la AI se asocia a peor pronóstico CV, aunque se ha visto que el volumen auricular izquierdo (principalmente indexado a la superficie corporal) es un parámetro más fiel a la hora de estimar el riesgo de estos pacientes, y se correlaciona mejor con el desarrollo de FA, ataque cerebro-vascular (ACV) y muerte de causa CV. La medición del volumen de la AI tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de grados avanzados de DD (principalmente grados 3 y 4), y menor para grados menos avanzados de la misma (38,39,40). En segundo lugar citamos a la **velocidad del flujo venoso pulmonar** medida por ecocardiograma. Dentro de los factores que influyen en la misma encontramos edad, precarga, función VI, conducción AV y frecuencia cardíaca. Una de las utilidades diagnósticas de la medición del flujo venoso pulmonar es la estimación de las presiones de llenado VI, y en consecuencia la función diastólica del VI (41,42). En tercer lugar, la **disminución de la distensibilidad de la porción proximal de la aorta torácica** y la menor variabilidad inter-cíclica (cambio del diámetro en sístole y en diástole) se asocia con DD y menor consumo pico de  $O_2$  con el ejercicio, hecho fisiopatológico capital a la hora de evaluar éstos pacientes, ya que un menor consumo de  $O_2$  implica sujetos sintomáticos con peor pronóstico (43). En cuarto lugar, la **dilatación de la raíz de la aorta** se asocia a edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y PA. Es mayor en hombres, obesos y se vincula en forma positiva con el nivel de PAD y PAM a corto y largo plazo. Es un marcador de daño de órgano blanco y un predictor de eventos CV (44,45).

## Insuficiencia cardíaca con FEVI preservada

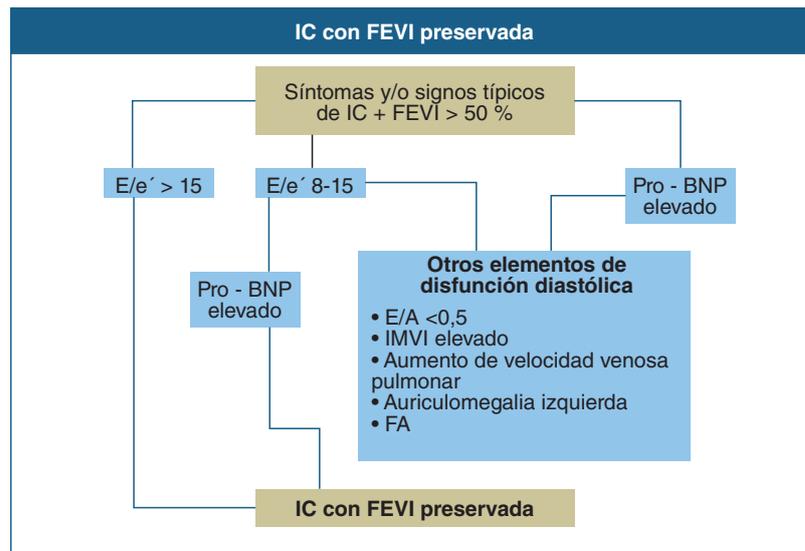
Como ya fue mencionado, los pacientes hipertensos pueden evolucionar hacia el desarrollo de cardiopatía hipertensiva con HVI y disfunción diastólica del VI, con aumento de las presiones intracavitarias de llenado. Esta situación puede derivar en el desarrollo de síntomas y signos de IC, configurando una IC con FEVI preservada. El diagnóstico de la misma requiere, como se establece en la última guía de la ESC del 2016, la presencia de un síndrome clínico compatible, FEVI > 50% y alteraciones estructurales (HVI/auriculomegalia) y/o marcadores de disfunción diastólica o en su defecto un aumento del BNP o pro-BNP (46). Anteriormente se solía denominar a esta entidad como IC diastólica, para diferenciarla de la IC con disfunción sistólica. Sin embargo, el término IC diastólica se ha abandonado dado que estos pacientes también presentan alteraciones de la contractilidad del VI (si bien son más sutiles que en la IC con FEVI disminuida). Las nuevas guías establecen un tercer grupo de sujetos, aquellos con síndrome clínico compatible con IC, FEVI entre 40-49% y elementos estructurales o funcionales de disfunción diastólica o pro-BNP elevado. Se postula que estos pacientes presentan fenómenos patogénicos, clínicos y pronósticos particulares, con necesidad de ampliar la investigación en los mismos en vistas a mejorar su manejo. Sin embargo, en el momento actual se consideran, a los efectos de su manejo, como parte del grupo con IC con FEVI preservada (46).

La IC con FEVI preservada da cuenta de aproximadamente la mitad de los casos del universo de pacientes con IC. Aún más, su incidencia va en aumento, por lo que se espera que sea el tipo de IC más común en los próximos años. Este grupo de pacientes presenta algunas características epidemiológicas particulares: es más frecuente en mujeres añosas, con alta prevalencia de HTA y DM y menor porcentaje de cardiopatía isquémica (30,32). La importancia de esta entidad no es únicamente su alta incidencia y prevalencia, sino que la morbi-mortalidad de estos pacientes es similar a la de aquellos con IC con FEVI disminuida. En comparación con la IC con FEVI disminuida, se pueden ver menores tasas de internación por causa CV, pero mayor por causa no CV, con promedios de estancia hospitalaria y necesidad de ingreso en unidades de cuidados críticos similares en ambas entidades.

Las causas más frecuentes de IC con FEVI preservada son la cardiopatía hipertensiva, así como la DM, obesidad, trastornos del sueño, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica (ERC) y el envejecimiento. El diagnóstico de IC con FEVI preservada se basa en la exclusión de otras patologías, dentro de ellas patologías no cardíacas como intersticiopatías y otras cardiopatías. Dentro de estas encontramos la miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatías restrictivas (enfermedades infiltrativas o de depósito), VI no compactado, valvulopatías, enfermedades del pericardio como pericarditis constrictiva y entidades que se presentan habitualmente con IC derecha como la displasia arritmogénica del VD y el cor pulmonar (secundario a patologías pulmonares). Estas entidades comparten elementos clínicos con la IC con FEVI preservada, como la presencia de síntomas típicos y FEVI conservada. Aún más,

pueden presentar elementos estructurales típicos como HVI y DD, pero deben ser consideradas aparte ya que presentan características etiopatogénicas, clínicas y terapéuticas particulares <sup>(47)</sup>.

Como ya se mencionó, el diagnóstico de IC con FEVI preservada se basa en la presencia de síntomas y signos típicos como disnea de esfuerzo y ortopnea, la presencia de FEVI > 50% con volúmenes de fin de diástole del VI conservados y elementos de disfunción diastólica. La presencia de un cociente E/e' > 15 permite hacer el diagnóstico. Un cociente E/e' entre 8-15 debe suscitar la búsqueda de otros elementos diagnósticos objetivos, como elementos ecocardiográficos de DD: alteración de la relación E/A del flujo transmitral, alteración de la velocidad venosa pulmonar, el aumento del volumen de la AI, el aumento del IMVI y la presencia de FA. Asimismo, el aumento de los niveles de pro-BNP puede conducir al diagnóstico en pacientes con valores intermedios del cociente E/e' (Figura 4) <sup>(7,46,47)</sup>.



**Figura 4.** Algoritmo para el diagnóstico de IC con FEVI preservada. La presencia de síntomas y signos típicos de IC + FEVI > 50% y elementos de disfunción diastólica conducen al diagnóstico. Una relación E/e' > 15 se considera suficiente para el diagnóstico. Con una relación E/e' 8-15 se deben buscar otros elementos diagnósticos como un BNP o pro-BNP elevados u otros elementos de disfunción diastólica (citados en el cuadro). Referencia 47.

Un aspecto importante de remarcar es que, aunque la DD está en la base de los trastornos funcionales de esta entidad, también se pueden observar alteraciones de la contractilidad del VI, principalmente alteraciones regionales con disminución del acortamiento radial y longitudinal del VI, menor velocidad de contracción miocárdica y alteración del acoplamiento ventrículo-arterial. Aún más, puede haber una incompetencia cronotrópica que conforma junto a las alteraciones anteriores una disminución de la reserva cardíaca, hecho que explica que estos pacientes habitualmente presenten síntomas en el esfuerzo y no con las actividades habituales de la vida diaria, y que se expresa como menor consumo pico de O<sub>2</sub> en pruebas de esfuerzo (VO<sub>2</sub> max < 80%). Además, estas alteraciones implican un peor pronóstico en estos pacientes <sup>(30)</sup>.

## Conceptos terapéuticos en cardiopatía hipertensiva e IC con FEVI preservada

El principal concepto que se debe transmitir a la hora del manejo de sujetos con cardiopatía hipertensiva es la necesidad de disminuir los niveles de PA. Esta disminución conlleva mejor pronóstico al prevenir daño en órgano blanco (concepto de cardiopatía prevenible), y en el caso de la HVI, la regresión de la misma conlleva una mejoría de la morbi-mortalidad; si bien es poco frecuente que se logren reducciones significativas de la HVI (7,30,48,49). En este sentido cualquier tratamiento anti-hipertensivo es mejor a no tratar, aunque se ha visto en algunos meta-análisis que los ARA II y los IECA tienen mayor eficacia que otros grupos farmacológicos para mejorar el grado de HVI <sup>(50)</sup>. Por el contrario, los beta-bloqueantes parecen tener peores resultados que otros anti-hipertensivos como IECA, ARA II, antagonistas del calcio y diuréticos. Sin embargo, la mayoría de los estudios se enfocan en el atenolol, por lo cual no se pueden sacar conclusiones absolutas sobre los otros beta-bloqueantes (50,51). Los diuréticos juegan un rol importante a la hora del tratamiento en hipertensos dada su eficacia en controlar las cifras de PA. Además son útiles en el control de los síntomas congestivos de pacientes con IC con

FEVI preservada. En este punto debemos mencionar a los antagonistas de la aldosterona como la espirolactona, fármaco que contribuye al control de la PA y que presenta propiedades antifibróticas que hacen cada vez más justificada su utilización en estos pacientes <sup>(52)</sup>. No se deberían utilizar vasodilatadores como la hidralazina, ya que se ha visto que aumenta el grado de HVI por un mecanismo secundario a la activación del SNS. Es importante notar que en la IC con FEVI preservada no se ha demostrado beneficio claro en la morbi-mortalidad con ningún grupo farmacológico o fármaco particular como sí se ha demostrado para los IECA, beta bloqueantes y espirolactona en la IC con FEVI disminuida. Los estudios dirigidos a este grupo poblacional son escasos y con menor calidad metodológica. Por lo tanto muchas de las recomendaciones en este grupo se basan en extrapolaciones de estudios dirigidos a pacientes con FEVI disminuida. Aun así, las guías de la ESC hacen énfasis en la importancia de identificar y tratar las comorbilidades de estos pacientes, las cuales están en la base del desarrollo de esta patología y son causa frecuente de hospitalizaciones(7,46,52).

### Arritmogénesis en la cardiopatía hipertensiva

Las alteraciones estructurales y funcionales de la cardiopatía hipertensiva pueden desencadenar la generación de un fenotipo pro-arritmogénico. Las bases fisiopatológicas residen en la prolongación de la duración del potencial de acción y período refractario del tejido de conducción, la dispersión de la repolarización y refractariedad, trastornos en el manejo de calcio intracelular, aumento de la automatismo (corriente I<sub>f</sub>) y la generación de circuitos de micro-reentrada. Estas alteraciones se ven influenciadas por factores extrínsecos como la isquemia miocárdica, trastornos neurohumorales e hidroelectrolíticos y el aumento del estrés parietal y presiones intraventriculares(a través de la generación de un feedback electro-mecánico) que pueden desencadenar y perpetuar los trastornos del ritmo en estos pacientes (53,54). Existe una relación directa entre el potencial arritmogénico, los distintos patrones geométricos del VI y la severidad de la HVI. Esto se puede ejemplificar con la observación de un aumento de muerte súbita en sujetos con HVI excéntrica (patrón con fuerte relación con noxas miocárdicas como la isquemia) <sup>(55)</sup>. Otro hecho de suma importancia es la posible normalización del potencial arritmogénico con la regresión de la HVI.

Dentro de las arritmias más frecuentes encontramos la fibrilación auricular, la cual se asocia fuertemente a sujetos hipertensos con HVI demostrada en el ECG y/o ecocardiograma. Asimismo, el control de HVI disminuye la incidencia de FA en estos pacientes. La entrada en FA resulta muy deletérea, al quitar la contribución de la contracción auricular al llenado del VI, por ende generando mayores presiones a nivel de la AI y mayor congestión pulmonar y caída del gasto cardíaco (56,57).

Finalmente, existen arritmias ventriculares benignas y malignas que son más frecuentes en estos pacientes, dentro de ellas cobra jerarquía el aumento en la incidencia de taquicardia ventricular (TV) monomorfa, TV polimorfa y fibrilación ventricular (FV) (53,54,55).

### Conclusión

La cardiopatía hipertensiva es una entidad compleja, de importancia diagnóstica y pronóstica, que engloba trastornos estructurales del VI dados por un hecho central que es la HVI, asociada a patrones geométricos que implican cambios en el pronóstico, auriculomegalia izquierda, dilatación de la raíz de la aorta y disminución de la distensibilidad de la aorta torácica. Asocia trastornos funcionales que resultan en disfunción diastólica del VI, la cual conlleva un aumento de las presiones intracavitarias necesarias para mantener la demanda metabólica de los tejidos. La presencia de DD pone a estos sujetos en mayor riesgo de evolución a IC con FEVI preservada, y a desarrollar un mayor potencial arritmogénico con mayor riesgo de FA y muerte súbita. La identificación y tratamiento de estos pacientes cobra gran importancia desde que la regresión de la HVI logra una mejoría en los resultados CV, siendo la cardiopatía hipertensiva una entidad tratable y prevenible(Figura 5).

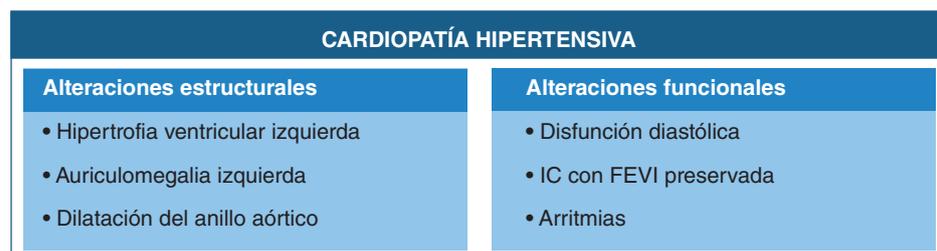


Figura 5. Diagrama esquemático de las distintas dimensiones de la cardiopatía hipertensiva (ver texto).

## Bibliografía

- 1- Medrano M, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *MedClin (Barc)*.2005; 124(16):606-12.
- 2- O'Donnell C, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *RevEspCardiol*. 2008; 61(3):299-310.
- 3- Lloyd-Jones D, Larson M, Leip E, Beiser A, D'Agostino R, Kannel W, et al. Lifetime Risk for Developing Congestive Heart Failure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002; 106:3068-3072.
- 4- Raman S. The Hypertensive Heart. An Integrated Understanding Informed by Imaging. *J Am CollCardiol* 2010; 55:91-6.
- 5- Vázquez H, Burdiat G, Alonso P, Sandoya E, Tejada J. Control del riesgo cardiovascular post-internación en pacientes coronarios. *Rev. Urug. Cardiol*. 2011; 26: 108-114.
- 6- Martínez-Rubio A, Pujol E, Bonastre M, Guilera E, Guindo J. Epidemiología de la fibrilación auricular en España. *RevEspCardiolSupl*. 2013; 13(C):3-8.
- 7- Vázquez H. Enfermedad hipertensiva del corazón. *RevUrugCardiol* 2012; 27: 387-398.
- 8- Devereux R. Is the Electrocardiogram Still Useful for Detection of Left Ventricular Hypertrophy? *Circulation*.1990; 81:1144-1146.
- 9- Okin P, Devereux R, Nieminen M, Jern S, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Electrocardiographic Strain Pattern and Prediction of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2004; 44:48-54.
- 10- Drazner M. The Progression of Hypertensive Heart Disease. *Circulation*. 2011; 123:327-334.
- 11- Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am SocEchocardiogr*. 2015; 28:1-39.
- 12- Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2000; 35:580-586.
- 13- Gerds E. Left ventricular structure in different types of chronic pressure overload. *European Heart Journal Supplements*. 2008. 10 (Supplement E), E23-E30.
- 14- Gerds E, Cramariuc D, De Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux R. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9(6):809-15.
- 15- Khouri M, Peshock R, Ayers C, De Lemos J, Drazner M. A 4-Tiered Classification of Left Ventricular Hypertrophy Based on Left Ventricular Geometry The Dallas Heart Study. *CircCardiovasc Imaging*. 2010; 3:164-171.
- 16- Tsao C, Gona P, Salton C, Chuang M, Levy D, Manning W, et al. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4:e002188 doi: 10.1161.
- 17- Fagard R, Staessen J, Thijs L. Prediction of Cardiac Structure and Function by Repeated Clinic and Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 1997; 29: 22-29.
- 18- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1731-1768.
- 19- Yokota H, Imai Y, Tsuboko Y, Tokumaru A, Fujimoto H, Harada K, et al. Nocturnal Blood Pressure Pattern Affects Left Ventricular Remodeling and Late Gadolinium Enhancement in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *PLoS ONE*. 2013, 8(6): e67825. doi:10.1371/journal.pone.0067825.
- 20- Mousa T, Akinseye O, Berekashvili K, Akinboby O. Correlation of Prehypertension with Left Ventricular Mass Assessed by Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Hypertension*. Volume 2015, Article ID 742658.
- 21- Daniels S, Meyer R, Loggie J. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation*.1990; 82:1243-1248.

- 22- Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin E, Larson M, Vita J, Levy D, et al. Relations of Exercise Blood Pressure Response to Cardiovascular Risk Factors and Vascular Function in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012; 125:2836-2843.
- 23- Harrap S, Dominiczak A, Fraser R, Lever A, Morton J, Foy C, et al. Plasma Angiotensin II, Predisposition to Hypertension, and Left Ventricular Size in Healthy Young Adults. *Circulation*. 1996; 93:1148-1154.
- 24- Mazzolai L, Nussberger J, Aubert J, Brunner D, Gabbiani G, Brunner H, et al. Blood Pressure Independent Cardiac Hypertrophy Induced by Locally Activated Renin-Angiotensin System. *Hypertension*. 1998; 31:1324-1330.
- 25- Wright J, Shurrab A, Cooper A, Kalra P, Foley R, Kalra P. Left Ventricular Morphology and Function in Patients with Atherosclerotic Renovascular Disease. *J Am SocNephrol* 2005;16: 2746–2753.
- 26- Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of Disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat ClinPractCardiovasc Med*. 2005; 2(4):209-16.
- 27- Diamond J, Phillips R. Hypertensive Heart Disease. *Hypertens Res*2005; 28: 191–202.
- 28- López B, Ravassa S, Arias T, González A, Querejeta R, Díez J. Alteraciones del metabolismo del colágeno fibrilar en la cardiopatía hipertensiva. Situación actual y perspectivas. *RevEspCardiol*. 2006; 59(10):1047-57.
- 29- Neves L, Oliveira R, Rocco L, Bernardi C, Yugar-Toledo J, Cipullo J, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur J Med Re* 2015; 20:74.
- 30- Borlaug B, Paulus W. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal* 2011; 32, 670–679.
- 31- Yancy C, Strong M. The Natural History, Epidemiology, and Prognosis of Heart Failure in African Americans. *CHF*. 2004; 10:15–22.
- 32- Vasan R, Levy D. Defining Diastolic Heart Failure A Call for Standardized Diagnostic Criteria. *Circulation*. 2000; 101:2118-2121.
- 33- Kitzman D, Little W. Left Ventricle Diastolic Dysfunction and Prognosis. *Circulation*. 2012; 125:743-745.
- 34- Gaasch W, Little W. Assessment of Left Ventricular Diastolic Function and Recognition of Diastolic Heart Failure. *Circulation*.2007; 116:591-593.
- 35- Palmiero P, Zito A, Maiello M, Cameli M, Modesti P, Muiesan M, et al. Left Ventricular Diastolic Function in Hypertension: Methodological Considerations and Clinical Implications. *J Clin Med Res*. 2015; 7(3):137-144.
- 36- Ogunyankin K. Assessment of Left Ventricular Diastolic Function: The Power, Possibilities, and Pitfalls of Echocardiographic Imaging Techniques. *Canadian Journal of Cardiology* 2011, 27:311–318.
- 37- Zile M, Brutsaert D. New Concepts in Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure: Part I Diagnosis, Prognosis, and Measurements of Diastolic Function. *Circulation*. 2002; 105:1387–1393.
- 38- Pritchett A, Jacobsen S, Mahoney D, Rodeheffer R, Bailey K, Redfield M. Left Atrial Volume as an Index of Left Atrial Size: A Population-Based Study. *J Am CollCardiol* 2003; 41:1036–43.
- 39- Eshoo S, Ross D, Thomas L. Impact of Mild Hypertension on Left Atrial Size and Function. *CircCardiovasc Imaging*. 2009; 2:93-99.
- 40- Pritchett A, Mahoney D, Jacobsen S, Rodeheffer R, Karon B, Redfield M. Diastolic Dysfunction and Left Atrial Volume. A Population-Based Study. *J Am CollCardiol* 2005; 45:87–92.
- 41- Appleton C, Jensen J, Hatle L, Oh J. Doppler Evaluation of Left and Right Ventricular Diastolic Function: A Technical Guide for Obtaining Optimal Flow Velocity Recordings. *J Am SocEchocardiogr* 1997; 10:271-91.
- 42- Tabata T, Thomas J, Klein A. Pulmonary Venous Flow by Doppler Echocardiography: Revisited 12 Years Later. *J Am CollCardiol* 2003; 41:1243–50.
- 43- Hundley W, Kitzman D, Morgan T, Hamilton C, Darty S, Stewart K, et al. Cardiac Cycle-Dependent Changes in Aortic Area and Distensibility Are Reduced in Older Patients With Isolated Diastolic Heart Failure and Correlate With Exercise Intolerance. *J Am CollCardiol* 2001; 38:796–802.

- 44- Lam C, Xanthakis V, Sullivan L, Leib W, Aragam J, Redfield M, et al. Aortic Root Remodeling Over the Adult Life Course Longitudinal Data From the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 122:884-890.
- 45- Masugata H, Senda S, Murao K, Okuyama H, Inukai M, Hosomi N, et al. Aortic Root Dilatation as a Marker of Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *The Journal of International Medical Research*. 2011; 39: 64 – 70.
- 46- Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *EuropeanHeartJournal*. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- 47- Paulus W, Tschöpe C, Sanderson J, Rusconi C, Flachskampf F, Rademakers F, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007; 28: 2539–2550.
- 48- Devereux R, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen M, Papademetriou V, et al. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA*. 2004; 292:2350-2356.
- 49- Roig E, Coca A. Papel del tratamiento antihipertensivo en la prevención de la insuficiencia cardiaca. *RevEspCardiolSupl*. 2007; 7:22F-33F.
- 50- Fagard R, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment. A Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies. *Hypertension*. 2009; 54: 1084-1091.
- 51- Devereux R, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen M, Papademetriou V, et al. Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation*. 2004; 110:1456-1462.
- 52- Shah S, Kitzman D, Borlaug B, Heerebeek L, Zile M, Kass D, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016; 134:73-90.
- 53- De Ambroggi L, Francia P, De Ambroggi G. Repolarization abnormalities and arrhythmogenesis in hypertrophic myocardium. *AnadoluKardiyolDerg* 2007; 7 Suppl 1; 71-2.
- 54- Wang Z, Kutschke W, Richardson K, Karimi M, Hill J. Electrical Remodeling in Pressure-Overload Cardiac Hypertrophy. Role of Calcineurin. *Circulation*. 2001; 104:1657-1663.
- 55- Wolk R. Arrhythmogenic mechanisms in left ventricular hypertrophy. *Europace*. 2000; 2: 216–223.
- 56- Rosenberg M, Manning W. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation. A Mechanistic Appraisal. *Circulation*. 2012; 126:2353-2362.
- 57- Okin P, Wachtell K, Devereux R, Harris K, Jern S, Kjeldsen S, et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Decreased Incidence of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension. *JAMA*. 2006; 296:1242-1248.

# Estados hipertensivos del embarazo y riesgo cardiovascular futuro

## Introducción

### **Dra. Carolina De Los Santos**

Asistente Clínica Médica "B". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

### **Dra. B Sottolano**

Residente Clínica Médica "B". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

### **Dra. Mariana Cora**

Profesor Adjunto Clínica Médica "B". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

### **Dr. Leonardo Sosa**

Profesor Clínica Médica "B". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son muy frecuentes. A nivel internacional afectan entre 5% y 10% de todas las gestaciones.<sup>(1,2)</sup> En Uruguay anualmente más de 5000 mujeres embarazadas tienen un EHE.

Estos se clasifican en cuatro categorías básicas: hipertensión arterial (HTA) crónica, preeclampsia-eclampsia (PE/E), preeclampsia sobreagregada a hipertensión arterial crónica e hipertensión gestacional (HG). En la tabla 1 puede observarse la definición adoptada en el Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy en el año 2000 y que internacionalmente es la más aceptada.<sup>(3)</sup>

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en mujeres mayores de 50 años en el mundo occidental. Si bien su incidencia ha disminuido en las últimas décadas, permanece elevada e incluso es mayor que en los hombres.<sup>(4)</sup>

Ha sido tradicional considerar a los EHE como una situación transitoria cuyo riesgo finaliza al concluir el embarazo. Sin embargo ya desde la década del sesenta existe evidencia que sugiere la relación entre la hipertensión durante el embarazo y la morbimortalidad de causa cardiovascular (CV).<sup>(5)</sup>

Resulta claro que si una paciente tiene HTA crónica durante el embarazo el riesgo cardiovascular se vea incrementado, sin embargo los estados hipertensivos propios o exclusivos del embarazo, como son la hipertensión gestacional y la preeclampsia-eclampsia también le confieren un mayor riesgo cardiovascular.<sup>(6)</sup>

La fisiopatología de este hecho es discutida. Los datos de algunos estudios epidemiológicos sugieren que el aumento del riesgo de morbilidad y aún mortalidad cardiovascular en mujeres previamente preeclámpicas refleja una predisposición subyacente en estas mujeres, para ambas situaciones. Se trataría de factores genéticos y factores de riesgo convencionales comunes a ambos hechos. No obstante, también es posible que los cambios producidos a nivel vascular, secundarios a la preeclampsia, provoquen enfermedad cardiovascular a futuro. (7,8) Algunos investigadores han planteado la hipótesis de que el aumento en la resistencia a la insulina, la hiperactividad simpática, la actividad proinflamatoria, la disfunción endotelial y las alteraciones en el perfil lipídico en mujeres con preeclampsia constituye una manifestación temprana del síndrome metabólico y que estos cambios persisten después del embarazo, poniendo de este modo a la mujer afectada en mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. (9,10)

Si el embarazo pone de manifiesto una condición metabólica vascular ya presente o es el estado hipertensivo propio del embarazo que inicia esta cadena fisiopatológica no es claro. No obstante, hay un cuerpo importante de evidencia que demuestra que los EHE anuncian y confieren un riesgo cardiovascular futuro.

Nos referiremos fundamentalmente al riesgo cardiovascular que confieren los EHE propios de este estado: sobre todo PE/E y la HG. En primer lugar analizaremos la relación y el desarrollo de factores de riesgo cardiovasculares convencionales y posteriormente se revisará el incremento de enfermedad cardiovascular establecida.

## EHE y asociación con factores de riesgo cardiovasculares convencionales

### HTA

La mayoría de los estudios publicados desde las últimas décadas del siglo XX, hasta los más recientes con mayor número de mujeres valoradas, evidencian un aumento del riesgo de HTA en mujeres con EHE previos.<sup>(11)</sup>

En una cohorte prospectiva, multicéntrica en Países Bajos, que incluyó a mujeres con HTA gestacional y preeclampsia, se evidenció que el 34 % presentaba HTA y el 25 % diabetes mellitus (DM) y síndrome metabólico, con un seguimiento de dos años y medio. Asimismo en esta población, se determinaron la presencia de marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular, observándose un aumento significativo de hemoglobina glicosilada, colesterol total, triglicéridos, niveles de proteína C reactiva, así como un descenso de HDL.<sup>(12)</sup>

### Diabetes mellitus

Las mujeres con Preeclampsia (PE) e Hipertensión Gestacional tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar diabetes incluso en ausencia de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

Esto se puso de manifiesto en un estudio de cohorte poblacional retrospectivo que analizó más de un millón de embarazos, desarrollado en Canadá entre abril de 1994 y marzo del 2008.

Se evaluaron distintos grupos de EHE, así como la presencia de DMG y la combinación de los anteriores. La combinación de PE y DMG aumentó aún más este riesgo (HR = 15,75; IC del 95%: 14,52 a 17,07 al igual que la presencia de HG y DMG (HR = 18,49; IC del 95%: 17,12 a 19,96).<sup>(13)</sup>

Aunque se requiere mayor evidencia y confirmación, resulta curioso y de significativo interés la reciente publicación que encuentra que la PE podría tener más riesgo de DM incluso que la propia DMG.<sup>(14)</sup>

### Síndrome metabólico

Existe asociación entre los EHE y la presencia de síndrome metabólico futuro. En un estudio de cohorte retrospectivo se evidenció un aumento de su presencia en este grupo de mujeres. Así mismo como fue mencionado previamente, esto fue encontrado por Wietske en el 25% de mujeres con EHE en un seguimiento a dos años y medio.<sup>(12)</sup>

Las mujeres con hipertensión durante el embarazo tuvieron mayor circunferencia de la cintura, relación cintura / cadera, índice de masa corporal, así como aumento de los niveles de insulina en suero y una relación glucosa / insulina más baja que las mujeres con embarazos normotensos en una cohorte poblacional en el norte de Finlandia.<sup>(15)</sup>

### Dislipemia

En múltiples trabajos se ha observado dislipemia como factor de riesgo futuro en esta población.<sup>(16)</sup>

En un estudio prospectivo de 15.065 mujeres entre 1967 y 1995, las mujeres con antecedentes de trastornos hipertensivos en el embarazo tuvieron un mayor índice de masa corporal, presión arterial más alta y niveles desfavorables de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos. Asimismo la preeclampsia se asoció con riesgo considerablemente mayor de desarrollar diabetes.<sup>(17)</sup>

## EHE y riesgo de eventos cardiovasculares futuros

### Enfermedad cardiovascular

Las mujeres que presentan antecedentes de preeclampsia presentan mayor riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular posterior en comparación con mujeres sin dicho antecedente. Los resultados se mantienen pese a que muchas mujeres presenten factores de riesgos convencionales.

Las mujeres con PE tienen un riesgo superior al doble de “secuelas” cardiovasculares a largo plazo. Entendiendo por estas la presencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y muerte de causa cardiovascular. Esto fue demostrado en un metaanálisis publicado en el 2008 donde se incluyeron casos y controles y estudios de cohorte con un total de 120.000 PE. Destacando la edad media de presentación a los 56 años.

Este estudio sugiere que la PE podría ser un factor de riesgo tan importante como los factores de riesgo cardiovasculares convencionales. A su vez evidenció una relación gradual entre la severidad de la PE y el riesgo CV. Este último fue mayor en la PE severa (RR 5.36 (95% IC 3.96-7.27)  $p < 0.001$ ).<sup>(6)</sup>

Por otro lado, analizando como “evento duro” la muerte de causa CV, en una cohorte prospectiva con un seguimiento a 50 años, donde se incluyeron 15.000 pacientes con EHE, se destaca en el análisis multivariado que el riesgo de muerte de causa CV es mayor cuando se asocia a PE precoz (< 34 semanas de edad gestacional) HR 3.6 (1.04-12.19). Y valorando eventos combinados este riesgo aún es mayor cuando la PE se superpone a HTA crónica HR 5.6 (2.09 -15.18).<sup>(18)</sup>

### Hemorragia cerebral

Es conocido que el riesgo de hemorragia cerebral es mayor durante el período grávido puerperal que fuera del mismo, sobre todo durante el tercer trimestre y en el posparto.<sup>(19)</sup>

A su vez a largo plazo la incidencia de hemorragia cerebral es casi 4 veces mayor en pacientes con HG ( $p < 0.01$ ) y 8.21 veces en mujeres con PE ( $p < 0.01$ ).<sup>(20)</sup>

### Enfermedad renal crónica

Un meta análisis publicado en el 2010, realizado con el objetivo de determinar si las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal en la evolución posterior, arrojó como resultado que las mujeres con PE tenían más microalbuminuria, incluso similar a la descrita en pacientes con DM tipo 1. Fue 4 veces mayor después de la PE leve y 8 veces mayor después de la PE severa. A su vez la microalbuminuria podría ser predictiva de insuficiencia renal en este grupo de pacientes.<sup>(21)</sup>

En los últimos 5 a 10 años, también se ha demostrado que las mujeres con antecedentes de PE tienen aproximadamente de 5 a 12 veces más riesgo de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal en la evolución.<sup>(22)</sup>

### Riesgo en la descendencia. Epigenética

En adición a lo antes mencionado, los EHE además de conferirle riesgo a la madre le confieren riesgo a su descendencia más allá de la carga genética.<sup>(23)</sup> Esto se explicaría por la reprogramación metabólico vascular que sufriría el feto de la madre que padece un EHE. Así, se ha demostrado un aumento en los niveles de presión arterial y en el riesgo cardiovascular durante la infancia y adolescencia de los hijos de este grupo de mujeres.<sup>(24)</sup>

### Discusión y conclusiones

A pesar de la evidencia comentada estos hechos han pasado en forma bastante inadvertida para los médicos en práctica.<sup>(25)</sup>

Recientemente American Heart Association, en sus «Effectiveness - based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women», incluye la preeclampsia /eclampsia (PE/E) y la hipertensión gestacional como factores específicos de riesgo en las mujeres.<sup>(26)</sup> Con posterioridad, en 2014 conjuntamente con la American Stroke Association, publicaron guías específicas para la prevención del ictus en la mujer, en las que de nuevo incluyen a la PE como un factor de riesgo para la aparición de stroke, multiplicando su posible aparición por un factor 5 en el caso de que la PE ocurriese antes de la semana 32 de gestación.<sup>(27)</sup>

Por otra parte la Sociedad Europea de Cardiología dedica un capítulo entero de sus recomendaciones a las consecuencias a largo plazo de la hipertensión en el embarazo (Sección 9.6.3).<sup>(28)</sup> Hacen hincapié en que en las mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia tienen un mayor riesgo de hipertensión crónica, hemorragia cerebral<sup>(29)</sup> y eventos coronarios<sup>(30)</sup>.

Por lo tanto creemos que debemos considerar al embarazo como una oportunidad para realizar intervenciones dirigidas a disminuir el riesgo cardiovascular futuro, así como en este grupo de pacientes detectar precozmente los factores de riesgo convencionales.

Las mujeres que cursaron un EHE, deberían tener un seguimiento precoz y a largo plazo, con cambios en estilo de vida: dieta saludable, ejercicio físico y control del peso. Se deberían realizar mediciones seriadas de la presión arterial, perfil lipídico en ayunas (colesterol, triglicéridos, colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad) así como concentraciones de glucosa en sangre y microalbuminuria.

Para concluir, a la hora de valorar el riesgo cardiovascular de una mujer, se deberá considerar además de los factores de riesgo convencionales, la historia obstétrica y la presencia de antecedentes de EHE.

Agradecimiento: al Prof. Dr. José Díaz Rosselló por los datos del Sistema Informático Perinatal aportados, acerca de la prevalencia de los EHE en Uruguay en el período 2010-2014.

## Bibliografía

- 1- Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008;78(1):93–100.
- 2- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25(4):391–403.
- 3- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(1):S1–22.
- 4- Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women : A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016. 916-947 p.
- 5- Epstein Fh. Late vascular effects of toxemia of pregnancy. *N Engl J Med*. 1964;271:391–5.
- 6- McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devreux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156(5):918–30.
- 7- Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2007;335(7627):978.
- 8- Bytautiene E, Bulayeva N, Bhat G, Li L, Rosenblatt KP, Saade GR. Long-term alterations in maternal plasma proteome after sFit1-induced preeclampsia in mice. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(5):388.e1-388.e10.
- 9- Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens*. 2006;24(1):131–41.
- 10- Van Rijn BB, Nijdam M-E, Bruinse HW, Roest M, Uiterwaal CS, Grobbee DE, et al. Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1040–8.
- 11- Männistö T, Mendola P, Väärasmäki M, Järvelin M-R, Hartikainen A-L, Pouta A, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):681–90.
- 12- Hermes W, Franx A, van Pampus MG, Bloemenkamp KWM, Bots ML, van der Post JA, et al. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):474.e1-8.
- 13- Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2013; 10(4):e1001425.
- 14- Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation*. 2012;125(11):1367–80.
- 15- Al-Nasiry S, Ghossein-Doha C, Polman SEJ, Lemmens S, Scholten RR, Heidema WM, et al. Metabolic syndrome after pregnancies complicated by pre-eclampsia or small-for-gestational-age: a retrospective cohort. *BJOG* 2015;122(13):1818–23.
- 16- Heidema WM, Scholten RR, Lotgering FK, Spaanderman MEA. History of preeclampsia is more predictive of cardiometabolic and cardiovascular risk factors than obesity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;194:189–93.

- 17- Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol.* 2009 114(5):961–70.
- 18- Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Circulation.* 2015;132(13):1234–42.
- 19- Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, et al. Intracerebral hemorrhage in pregnancy: frequency, risk factors, and outcome. *Neurology.* 2006;67(3):424–9.
- 20- Lin L-T, Tsui K-H, Cheng J-T, Cheng J-S, Huang W-C, Liou W-S, et al. Increased Risk of Intracranial Hemorrhage in Patients With Pregnancy-Induced Hypertension: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 ;95(20):e3732.
- 21- McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(6):1026–39.
- 22- Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2008;359(8):800–9.
- 23- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res ClinObstetGynaecol.* 2011;25(4):391–403.
- 24- Staley JR, Bradley J, Silverwood RJ, Howe LD, Tilling K, Lawlor DA, et al. Associations of blood pressure in pregnancy with offspring blood pressure trajectories during childhood and adolescence: findings from a prospective study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(5).
- 25- Viana Pinto P, Rei M, Machado AP, Montenegro N. Preeclampsia and future cardiovascular risk: are women and general practitioners aware of this relationship? The experience from a portuguese centre. *ObstetGynecol Int.* 2014;5315(39).
- 26- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243–62.
- 27- Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau M V, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(5):1545–88.
- 28- European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, BlomstromLundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147–97.
- 29- Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ.* 2003;326(7394):845.
- 30- Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2005 Nov 19;366(9499):1797–803.

# Factores y marcadores de riesgo vascular no tradicionales

De la evidencia a la práctica clínica

## Introducción

**Dra. Marina Rodríguez**  
Asistente Clínica Médica "C" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

A principios del siglo pasado la principal causa de muerte eran las enfermedades infectocontagiosas y por ende la epidemiología mundial se abocaba al estudio de las mismas. Luego del inicio de la era antibiótica se produce un progresivo cambio epidemiológico y hacia la segunda mitad del siglo las enfermedades cardiovasculares (CV) pasan a ser la principal causa de muerte a nivel mundial.

**Dr. Ricardo Robaina**  
Asistente Clínica Médica "C" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Como consecuencia de los cambios observados, ya desde los años treinta se comienza a estudiar las causas de enfermedad cardiovascular (ECV) y en los años cincuenta se inician los primeros estudios epidemiológicos como el FraminghamHeartStudy (1948).<sup>1</sup>

**Dra. Tania Stappf**  
Residente de Medicina Interna, Clínica Médica "C" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

A través de los años y con lo obtenido de diferentes estudios se fue reconociendo el rol de HTA, DM, colesterol, obesidad, tabaquismo, etc. como causales de la ECV1-3 y se acuñó el término "factor de riesgo" (FR) tal como lo conocemos hoy en día, término que definiremos con mayor precisión más adelante.

**Dr. Gerardo Pérez**  
Profesor Adj. Clínica Médica "C" Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

Actualmente estos FR que citamos se consideran "clásicos" y es a partir de ellos que se ha estandarizado el cálculo de riesgo CV global (RCVA) para cada individuo, partiendo de la premisa de que el RCVA no es la simple sumatoria de FR y para el cual se usan diferentes calculadoras como lo son euro-SCORE o score-Framingham entre otras, permitiendo así identificar que pacientes requieren de intervenciones más agresivas y formular estrategias concretas de prevención tanto primarias como secundarias.<sup>1,4</sup>

Pero pese a todos los logros, avances y esfuerzos terapéuticos implementados, hacia el 2015 según informa la OMS las ECV van en aumento y continúan siendo la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por ECV que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas en el mundo.<sup>5</sup>

Dado el comportamiento epidemiológico expuesto y que los FR clásicos explican aproximadamente el 90% del riesgo poblacional atribuible (RPA) de los casos de ECV6 nos volvemos a preguntar ¿es posible mejorar la predicción de RCVA incorporando nuevos marcadores? ¿Cuáles y cuántos son? ¿Qué lugar tienen? ¿Cuál es su aporte y su aplicabilidad clínica? Expondremos a continuación los diferentes aportes y avances científicos al respecto.<sup>7-10</sup>

## Algunas definiciones

Se define como factor de riesgo a aquella característica que juega un rol causal o etiológico en el desarrollo de una enfermedad y posee impacto terapéutico. Entendemos como marcador de riesgo a aquel marcador asociado a la enfermedad pero sin rol causal demostrado. Puede ser por ejemplo una medida del proceso de la enfermedad, siendo en algunos casos útiles para valorar enfermedad subclínica pero con escaso impacto desde el punto de vista terapéutico.

## ¿Cuáles son los nuevos marcadores de RCV?

Es extensa la lista de nuevos marcadores, se describen marcadores inflamatorios (PCR, fibrinógeno), marcadores trombóticos (homocisteína, lipoproteína asociada a fosfolipasa A2), y marcadores organoespecíficos entre otros.<sup>9</sup> En esta breve revisión abordaremos el rol de: PCR, Lipoproteína a, Homocisteína, Lipoproteína asociada a fosfolipasa A2, Índice tobillo-brazo, espesor íntima-media carotídea y calcificaciones coronarias por TC.

## Proteína C reactiva (PCR)

El rol de la inflamación en la enfermedad ateromatosa está claramente establecido. La PCR aumenta durante la inflamación sistémica y es considerada como un marcador del estado

inflamatorio. Posee la ventaja que se puede determinar por técnicas de alta sensibilidad con relativa facilidad y bajo costo. Los valores de corte establecidos para ECV son: menor 3,0 mg/L marcador de bajo riesgo y mayor a 3 mg/L alto riesgo. Como desventaja no es específico y por tanto siempre que se encuentren valores de PCR mayores a 10 mg/L deberá buscarse una enfermedad inflamatoria subyacente.

Pero ¿cuál es su aplicabilidad clínica en ECV? Un meta-análisis de 22 estudios prospectivos publicados entre 1996 y 2003<sup>11</sup> examinó la PCR de alta sensibilidad como predictor de eventos cardiovasculares. De las conclusiones se destaca que ninguno de los estudios mostró mejoras sustanciales en la discriminación del riesgo cuando la PCR se considera en el contexto de toda la gama de FR clásicos de ECV.

Otras publicaciones<sup>9,10,12</sup> sin embargo plantean el uso de PCR en aquellos pacientes con RCVA intermedio calculado por Framingham, considerando que los niveles de PCR mayores traducen la necesidad de tratamiento preventivo más intenso que aquellos con PCR bajo. Su utilidad esta por tanto solo recomendada para prevención primaria.

Entre los subgrupos de alto o bajo riesgo de Framingham, los niveles de PCR contribuyen de modo escaso no significativo a la discriminación del riesgo por lo que no se recomienda su uso.<sup>4</sup>

### Lipoproteína a (Lp a)

Como el colesterol LDL, Lp (a) es una lipoproteína circulante. Los niveles plasmáticos de Lp (a) varían ampliamente entre los individuos, y por lo general sin relación con otras lipoproteínas, teniendo un componente altamente heredable.

Si bien el riesgo ECV parece estar aumentado cuando los niveles en plasma son superiores a 20-30 mg/dl, aún no se han establecido cuáles serían los valores adecuados de Lp(a) y cuál el valor de corte para considerarse marcador de RCV.

Estudios recientes no han demostrado relación entre los niveles de Lp (a) y ECV<sup>13,14</sup> y hasta el momento tampoco hay tratamientos efectivos para corregir los niveles elevados de Lp (a) ni estudios randomizados que hayan demostrado que el descenso de los niveles de Lp(a) disminuya el RCV.

Dado la falta de evidencia, junto con la pobre estandarización de la prueba en laboratorio y las limitadas opciones terapéuticas se ha desestimado el uso generalizado de Lp (a) en la evaluación de RCV.

La medición del nivel de Lp(a) es opcional en pacientes con ECV de inicio temprano o en los que desarrollan ECV en la ausencia de FR clásicos.<sup>9,12-14</sup>

### Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido azufrado intermedio formado en el metabolismo de la metionina, que utiliza como cofactores enzimáticos 3 vitaminas: B6, B12 y ácido fólico. Ha sido ampliamente estudiada como marcador de RCV dado que se ha observado enfermedad ateromatosa en niños con hiperhomocisteinemia debida a alteraciones congénitas en algún punto de su metabolismo.

¿Es la hiperhomocisteinemia en el adulto un marcador de RCV? En la mayoría de los hombres y mujeres sanos, la concentración de homocisteína en suero es menos de 12 mmol /L, niveles por encima de este han demostrado un mayor riesgo de ECV en algunos estudios aislados, sin embargo múltiples meta-análisis de estudios prospectivos y retrospectivos se han realizado en busca de la asociación entre la hiperhomocisteinemia y ECV en sus distintas expresiones. Las conclusiones sugieren que los niveles elevados de homocisteína es a lo sumo un predictor independiente de isquemia CV modesto.<sup>15-17</sup>

El tratamiento de la hiperhomocisteinemia con ácido fólico y vit B12 tampoco ha demostrado reducir significativamente la mortalidad ni los eventos CV como lo deja de manifiesto el HOPE-215. Podemos decir entonces que el papel de la homocisteína en la predicción del RCV no se ha establecido por completo aun y por tanto la medición de rutina de homocisteína no es recomendado para los propósitos de la evaluación RCV.

La medición es opcional en pacientes con RCVA intermedio o en aquellos que desarrollan ECV en ausencia de FR clásicos.

## Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteína (Lp-PLA2)

La Lp-PLA2 es una enzima inflamatoria vascular específica, a partir de la observación de un aumento plasmático de la misma durante las primeras etapas del Síndrome Coronario Agudo (SCA) se planteó la hipótesis de que Lp-PLA2 podría tener un papel activo en la patogénesis de ECV.<sup>19,20</sup>

Un reciente estudio de cohorte<sup>20</sup> con 40 pacientes con SCA concluye que los niveles en plasma de Lp-PLA2 se asocian significativamente con cambios en la carga de la placa coronaria y esta asociación ha llevado a la terapia dirigida de fármacos para inhibición de la Lp-PLA2 como el Darapladib que podría modificar la composición de la placa y tener implicancias en el curso de ECV.<sup>18,19</sup>

Si bien existe mucha expectativa, falta aun evidencia y estudios randomizados para recomendar la dosificación de Lp-PLA2 como marcador de RCV.<sup>18</sup>

## Índice tobillo brazo (ITB)

Esta es una prueba clínica sencilla, reproducible, de bajo costo y que no requiere personal especializado. Consiste en dividir la PAS de cada tobillo entre la PAS braquial homolateral, tomándose como resultado el menor de las dos comparaciones. Un ITB menor a 0,9 presenta una sensibilidad y una especificidad muy altas (79% y 90% respectivamente) comparado con arteriografía para identificar enfermedad arterial periférica (mayor a 50% entre Aorta y arterias distales) a pesar de que más del 80% de estos sujetos no presente manifestaciones clínicas.<sup>4,21</sup>

¿Pero qué utilidad tiene como FRCV y que aplicabilidad clínica? Varios estudios y meta-análisis han intentado establecer esta relación<sup>7,22,23</sup> pero hasta ahora su mayor utilidad es como marcador de ateromatosis subclínica y no se ha establecido causalidad en ECV. Las guías actuales recomiendan su uso en población seleccionada: mayores de 70 años (o de 60 con hiperglicemia) con RCVA intermedio.<sup>23</sup>

## Espesor intima media carotideo (IMT)

Partiendo de la demostración en varios estudios poblacionales de la correlación existente entre la severidad de la aterosclerosis en un territorio arterial con el compromiso del resto de la vasculatura, se plantea si la medición del espesor IMT por ecografía doppler y la presencia y características de las placas podrían servir como nuevo FRCV.

Si bien un valor mayor a 0.09 mm se considera anormal no hay estandarización en cuanto a la definición y medición del IMT, además su alta variabilidad y baja reproducibilidad intra-individuo son partes de las desventajas de la técnica.<sup>4,19</sup>

Un reciente meta-análisis<sup>24</sup> no demostró que la medición de IMT aportara de modo estadísticamente significativo al RCVA en comparación Framingham en ninguno de los grupos de riesgo. Por lo tanto, el uso sistemático de IMT no se recomienda.<sup>4,7,19</sup>

## Calcificación arterias coronarias por tomografía computada (CAC)

Desde hace varios años se ha establecido la asociación entre la presencia CAC por TC y ECV. La mayoría de los estudios utiliza el score de Agatston para su medición. Puntuaciones por debajo de 100 unidades se consideran bajo RCV, mientras que las puntuaciones por encima de 300 a 400 se consideran de alto RCV. CAC ha demostrado un valor predictivo negativo muy alto, ya que una puntuación Agatston de 0 tiene un valor predictivo negativo de casi el 100% para enfermedad coronaria significativa (aunque esto último ha sido muy cuestionado dado que es posible estenosis significativa en ausencia de CAC).<sup>4,7,19</sup>

Hasta el presente existen escasos ensayos controlados que evalúen la medición de CAC como nuevo FRCV y el mayor beneficio parece estar en el subgrupo de RCVA intermedio Framingham sobre los umbrales; ya que algunos de estos pacientes pueden ser reclasificados usando la medición de CAC TC.

Lamentablemente la cuantificación CAC por TC se comercializa en varios países de modo independiente al RCVA, dando lugar a situaciones en las que los médicos deben decidir cómo aconsejar por ejemplo a pacientes asintomáticos con un riesgo moderado a alto por CAC TC. Esto es preocupante, ya que expone al paciente a radiación, gastos innecesarios y genera

discrepancias en el equipo asistencial puesto que no se ha establecido de modo uniforme las implicancias y se necesita más investigación para definir su verdadero valor en práctica clínica.<sup>4,7,19</sup>

## Conclusión

La estratificación del RCVA al día de hoy se continúa realizando con lo FRCV clásicos y los scores Framingham, euro-SCORE o similares. El aporte de los nuevos marcadores de riesgo podría llegar a ser de cierta utilidad en aquellos pacientes con RCVA intermedio aumentando levemente la sensibilidad para detectar enfermedad subclínica y de todas maneras tendrían escaso impacto terapéutico. Son herramientas que probablemente sean de mayor utilidad en un futuro cercano cuando nuevos estudios randomizados puedan especificar más el rol de cada uno de ellos.

## Bibliografía

- 1- O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(3):299-310
- 2- Raab W. Alimentärefaktoren in der entstehung von arteriosklerose und hypertonie. *Med Klin.* 1932;28:487-521.
- 3- Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *JMt Sinai Hosp.* 1953;20:118-39.
- 4- Piepoli M.F, Hoes A.W, Massimo F, Agewall S., Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Available from <http://eurheartj.oxfordjournals.org>
- 5- OMS Nota descriptiva [Internet] Enero de 2015 "Enfermedades no transmisibles". [Citado en Julio 2016] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>
- 6- Yusuf F, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004. 364(9438): 937-52
- 7- Ferket B.S, van Kempen B.J, Hunink MG, Agarwal L, Kavousi M, Franco OH, et al. Predictive Value of Updating Framingham Risk Scores with Novel Risk Markers in the U.S. General Population. *PLOS ONE* February 2014 | Volume 9 | Issue 2 | e88312
- 8- Upadhyay R.K. Emerging Risk Biomarkers in Cardiovascular Diseases and Disorders. *Journal of Lipids* Vol 2015, Article ID 971453, 50 pg.
- 9- Herath HMM. Novel risk factors in Cardiovascular disease. *Galle Medical Journal*, Vol 11: No. 1, September 2006, pag 22-25
- 10- Wang T.J. New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful?, *European Heart Journal* (2008) 29, 441-444
- 11- Danesh J, Wheeler J.G, Hirschfield G.M, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C- Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *The New England Journal of Medicine*, Abril 1 2004, Vol 350. N°14
- 12- Bensusan T. Factores de riesgo cardiovascular emergentes. Curso de Capacitación de Posgrado a Distancia Síndrome Metabólico y Riesgo Vascular – Conjunto ABCBA Abril 2013-Diciembre 2013
- 13- Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge D.O, Bailey K.R, Kottke K.E and Abu-Lebde H.S. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997; 96: 1390.
- 14- Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *Journal of American Medical Association* 1993; 270: 2195.
- 15- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, McQueen M.J., Pogue J. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators.* *N Engl J Med* 2006; 354:1567-1577
- 16- Clarke R., Collins R., Lewington S, Donald A, Alftan G, Tuomilehto J., et al. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, vol. 288, iss. 16, (2002), pp. 2015-2022
- 17- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002 Nov 23; 325(7374); 1202

- 18- Akhabue E, Thiboutot J, Cheng J, Lerakis S, Vittorio T.J., Christodoulidis G., et al. New and Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, Volume 347, Issue 2, Pages 151-158
- 19- Ostadal P, Vondrakova D, Kruger A, Janotka M, Psotova H. and Prucha M. Alteration in lipoprotein-associated phospholipase A2 levels during acute coronary syndrome and its relationship to standard biomarkers. *Lipids Health Dis* 2012;11:153.
- 20- Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Ohkawa R, Nakamura K, et al. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2011;219:907-12.
- 21- Lahoz C, Mostaza JM. Índice tobillo-brazo: una herramienta útil en la estratificación del riesgo cardiovascular  
Unidad de Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos III. Madrid. España.
- 22- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: ameta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- 23- Manzano L, García-Díaz J, Gómez-Cerezo J, Mateos J, del Valle F.J, Medina-Asensio J, et al. Valor de la determinación del índice tobillo-brazo en pacientes de riesgo vascular sin enfermedad aterotrombótica conocida: estudio VITAMIN. *Rev Esp Cardiol*.2006;59:662-70.
- 24- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: ameta-analysis. *JAMA* 2012;308:796-803.

# RELVAR<sup>®</sup> ELLIPTA<sup>®</sup>

(furoato de fluticasona / vilanterol)

Primera combinación de ICS/LABA que proporciona de forma continua **24 horas de eficacia** en una dosis práctica **una vez al día** en un **dispositivo fácil de usar**, preferido por los pacientes a su inhalador actual.<sup>1,2,3,4</sup>



UY RESPOS 10/001/050

1. Información para prescribir de Relvar<sup>®</sup> Ellipta<sup>®</sup>, Furoato de Fluticasona 92 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar y Furoato de Fluticasona 184 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar. 2. Bleeker ER et al. Fluticasone furoate/vilanterol 100/25mcg compared with fluticasone furoate 100mcg in asthma: a randomized trial. JACI in Practice 2013 (in press). 3. Svedstater H et al. Ease of use of a two-strip dry powder inhaler (DPI) to deliver fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF alone in asthma. ERS 23rd Annual Congress Barcelona, Spain, 2013. Abstract P701. 4. Woepse M et al. Qualitative assessment of a two-strip dry powder inhaler (ELLIPTA™) for COPD and asthma. EAACI. 2013.

Mayor información a disposición en el Dpto. Médico de GlaxoSmithKline Uruguay S.A. Salto 1105, Montevideo, Uruguay. Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos. Farmacovigilancia: ante el conocimiento de un posible evento adverso con alguno de los productos de GlaxoSmithKline, comunicarse con nuestro Departamento Médico al 24198333 int 182 ó [uy.farmacovigilancia@gsk.com](mailto:uy.farmacovigilancia@gsk.com).





**SUPERIOR.**

La grulla es el ave que alcanza la mayor altitud en su vuelo, llegando a los de 8000 metros en su migración de temporada.

# Manti-xa<sup>apixabán</sup>

EL ANTICOAGULANTE **SUPERIOR**

ÚNICO ANTICOAGULANTE ORAL QUE DEMOSTRÓ **SUPERIORIDAD** FRENTE A WARFARINA EN LOS TRES PUNTOS FINALES PRINCIPALES

**SUPERIOR** en la prevención del ICTUS y Embolia Sistémica (21%)

**SUPERIOR** reducción del sangrado mayor (31%)

**SUPERIOR** descenso de la mortalidad por todas las causas (11%)

**SUPERIOR** en seguridad, menor interacción con medicamentos y alimentos, y menor riesgo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

