

ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

2010: ¿Qué ha habido de nuevo en riesgo vascular?

L.A. Álvarez-Sala Walther^{a,*}, C. Suárez Fernández^b y M. Camafort Babkowski^c,
en nombre de Grupo de Trabajo de Riesgo Vascular de la SEMI

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de La Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínic, Barcelona, España

Recibido el 15 de mayo de 2011; aceptado el 24 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Actualización clínica;
2010

Resumen Este artículo recoge las novedades que se han producido en riesgo vascular en el año 2010. Resume cinco ponencias, en el orden que se expusieron, en la reunión anual del grupo de trabajo de riesgo vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna (Valencia, 5 y 6 mayo 2010): hipertensión arterial antitrombosis, lípidos, diabetes mellitus y estratificación del riesgo vascular. Los autores han revisado en profundidad las investigaciones más relevantes publicadas en 2010 con algunos datos del año 2011.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 2 diabetes
mellitus;
Clinical update;
2010

2010. What novelties are there in vascular risk?

Abstract This paper gathers the news concerning vascular risk in 2010. It summarizes five lectures, according to the order of presentation, at the annual meeting of the vascular risk working group of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI, Valencia 5th and 6th May 2011): arterial hypertension, antithrombosis, lipid disorders, diabetes mellitus and vascular risk stratification. The authors have made a depth revision of the more relevant research been published in 2010 with some data of 2011.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

¿Qué ha habido de nuevo en HIPERTENSIÓN ARTERIAL, 2010? Alex Roca Cusachs Coll

Es difícil hacer una selección de las novedades aparecidas durante un año en una patología con un volumen de publicaciones tan considerable como es la hipertensión arterial (HTA). Hemos efectuado una selección en función de su interés práctico y de su importancia conceptual.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(L.A. Álvarez-Sala Walther\).](mailto:lalvarezsalaw@medynet.com)

Metaanálisis de Staessen et al.¹

En este estudio se analizaron los seis ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados más recientes, no incluidos en metaanálisis previos. Entre estos estudios (total: 74.524 pacientes) se encontraban los siguientes: ACCOMPLISH, ADVANCE, HYVET, ONTARGET-TRANSCEND, y PRoFESS, todos ellos de gran trascendencia y elevado impacto. Quizá el aspecto más destacado de las conclusiones de los autores es que los beneficios clínicos (reducción de eventos cardiovasculares) independientes de la mera reducción de la presión arterial (PA) son mínimos. Los riesgos observados en estos ensayos y los previstos (en función de lo esperable por el descenso de la PA conseguido según los datos registrados en metaanálisis previos) no diferían significativamente, indicando que los gradientes de PA eran suficientes para explicar los resultados en eventos.

Estudios que demuestran diferencias relevantes entre las distintas familias de antihipertensivos en protección orgánica

Fagard et al.² efectuaron un metaanálisis de estudios que se ocuparon de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con medicación antihipertensiva. Seleccionaron un total de 75 publicaciones. Sus conclusiones fueron que los betabloqueantes demostraban una menor regresión de la HVI, en comparación con las otras cuatro familias de antihipertensivos combinados (diuréticos, calcioantagonistas, IECA y ARAII [$p < 0,01$]). La regresión de la HVI era más pronunciada con los ARAII en comparación con el resto ($p < 0,01$). También una serie de estudios publicados en Lancet describen diferencias en la variabilidad de la PA: Webb et al.³ analizaron la variabilidad tensional en 1.372 ensayos; en un 28% existían datos (desviación estándar promedio -SD- de PA sistólica -PAS-) durante el seguimiento. En comparación con otros grupos farmacológicos, la variación de la PAS se redujo significativamente con los calcioantagonistas (tasa de variabilidad interindividual: 0,81; CI 95%: 0,76-0,86; $p < 0,0001$) y con los diuréticos (excluyendo los diuréticos de asa: tasa de 0,87; CI 95%: 0,79-0,96; $p = 0,007$), y en cambio se incrementaba con los otros grupos: IECA (1,08; CI 95%: 1,02-1,15; $p = 0,008$), ARAII (1,16; CI 95%: 1,07-1,25; $p = 0,0002$), y β bloqueantes (1,17; CI 95%: 1,07-1,28; $p = 0,0007$). Comparados con placebo otra vez los calcioantagonistas eran los que más reducían esta tasa (0,76; CI 95%: 0,67-0,85; $p < 0,0001$). Además, este efecto sobre la variabilidad de la PA justificaba los beneficios observados en el riesgo de ictus. En cambio no se observaron diferencias entre esta variabilidad y otros eventos CV (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o mortalidad CV). Estos datos sugieren, según los autores, que las diferencias en riesgo cerebrovascular (que diversos metaanálisis señalan que es significativamente menor con el uso de calcioantagonistas) son debidas a los efectos sobre la variabilidad tensional descritos más arriba.

¿Diuréticos como familia farmacológica de primera elección?

Messerli et al.⁴ publican este mismo año 2011 un metaanálisis que cuestiona el uso de la hidroclorotiazida como fármaco de primera elección. Efectuaron una revisión sistemática de todos los estudios aleatorizados en los que se efectuó una comparación de los efectos de la hidroclorotiazida (usada en monoterapia) sobre la PA de 24 horas (registrada mediante MAPA) en comparación con otras familias de fármacos antihipertensivos. Se pudieron seleccionar 14 estudios con dosis de HCTZ de 12,5 a 25 mg, y 5 estudios con una dosis de 50 mg. La reducción de la PA de 24 horas con la dosis de 12,5 a 25 mg fue de 6,5 mm Hg para la PAS (CI 95%: 5,3 a 7,7 mmHg) y de 4,5 mmHg para la PAD (CI 95%: 3,1 a 6,0 mmHg) y fue inferior a la reducción de la PA conseguida con IECA (reducción media de 12,9/7,7 mmHg; $p < 0,003$), ARAII (13,3/7,8 mmHg; $p < 0,001$), beta-bloqueantes (reducción media de 11,2/8,5 mmHg; $p < 0,00001$), y calcioantagonistas (reducción media de 11,0/8,1 mmHg; $p < 0,05$). No se observaron diferencias entre las dosis de HCTZ de 12,5 mg (5,7/3,3 mmHg) y de HCTZ 25 mg (7,6/5,4 mmHg), pero en cambio sí hubo diferencias significativas con HCTZ 50 mg, ya que la reducción de la PA de 24 horas fue significativamente mayor (12,0/5,4 mmHg), comparable a la de los otros agentes antihipertensivos. La conclusión de los autores es que no es adecuado utilizar la hidroclorotiazida como un antihipertensivo de primera elección al menos en las dosis usualmente preconizadas para evitar sus efectos metabólicos negativos.

Influencia de distintas estrategias cronoterapéuticas sobre la incidencia de eventos CV

El grupo de Hermida⁵, ha publicado un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se distribuyeron más de 2.000 pacientes en dos grupos, uno que recibió todo el tratamiento antihipertensivo por la mañana y otro en el que al menos uno de los fármacos era administrado por la noche. Tras una mediana de seguimiento de 5,6 años, el grupo «nocturno» presentó una incidencia significativamente menor de eventos que el grupo de administración matutina. Así, el total de eventos CV fue respectivamente de 68 vs. 187 (riesgo relativo de 0,39 [0,29-0,51]; $p < 0,001$). La diferencia entre grupos en eventos CV mayores (muerte CV, IAM, AVC isquémico y hemorrágico) fue también significativa (18 vs. 55, riesgo relativo de 0,33 [0,19-0,55]; $p < 0,001$) (fig. 1). A pesar de que no hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a la PA ambulatoria basal (medida con MAPA de 48 horas), los pacientes que recibieron algún fármaco por la noche tenían una menor PA nocturna, mayor prevalencia de *non dippers* (34 versus 62%; $p < 0,001$) y mayor prevalencia de PA ambulatoria controlada (62 versus 53%; $p < 0,001$). Todo ello apunta a que podemos reducir el riesgo en función de la hora de administración de la medicación ya que la PA más relacionada con el riesgo cardiovascular es la PA de la franja horaria nocturna.

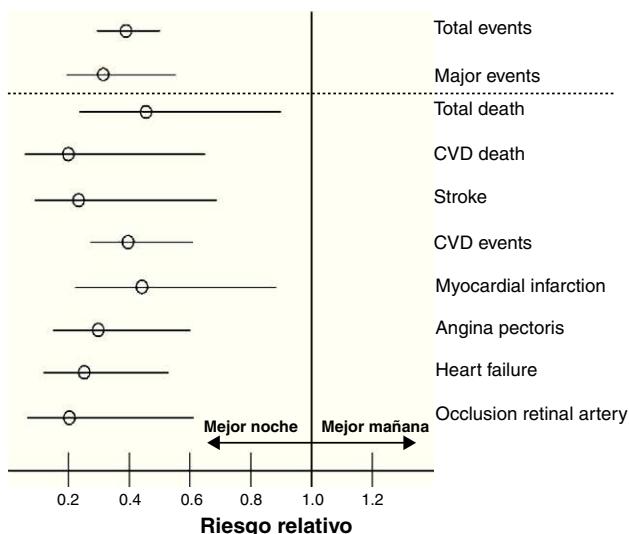


Figura 1 Eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial en función de que toda la medicación se administre por la mañana o parte de la misma por la noche. Adaptado de Hermida et al⁵.

¿Hasta dónde debe reducirse la PA?

Tres ensayos clínicos recientes (estudios Navigator⁶ y Accord⁷, ambos en pacientes con intolerancia a la glucosa y riesgo cardiovascular elevado, y el estudio VALISH⁸ en pacientes seniles con HTA sistólica aislada) compararon objetivos de PA más ambiciosos respecto a objetivos usuales. Solo en el estudio ACCORD se demostró un beneficio significativo en el objetivo secundario de incidencia de ictus en el brazo de reducción más intensa de PA. Por tanto, todos estos resultados no apoyan la idea de que una reducción más intensa de PA ofrezca beneficios cuantificables en pacientes de riesgo elevado.

En esta misma línea, otro estudio negativo de gran relevancia, el estudio SCAST⁹ comparó los efectos de la administración de candesartán vs. placebo en la fase aguda de un ictus (siempre que la PA fuera superior igual o superior a 140/90 mmHg. Desafortunadamente no se observaron beneficios en cuanto al objetivo vascular primario pero en cambio el análisis de evolución funcional fue peor en el brazo de candesartán (*Odds ratio* 1,17; *CI 95%*: 1,00-1,38; *p* = 0,048).

Opciones terapéuticas novedosas para el tratamiento de la HTA refractaria

Una de ellas, tecnológicamente más compleja y que requiere actuación terapéutica continua, es la activación barorreflexa mediante estimulación eléctrica del seno carotídeo¹⁰. En un estudio abierto se ha demostrado una intensa reducción de PA al cabo de tres meses (21/12 mmHg). En 17 sujetos con un promedio de dos años de seguimiento, la reducción media fue de 33/22 mmHg. Otra técnica más prometedora (por su mayor sencillez y por requerir solo actuación terapéutica) es la denervación simpática renal mediante aplicación de radiofrecuencia endovascular. En un

estudio prospectivo y aleatorizado (estudio SYMPLICITY¹¹) se pudo constatar que a los 6 meses, 41 (84%) de los 49 que siguieron este procedimiento obtenían una reducción de PAS igual o superior a 10 mmHg, en comparación con 18 (35%) de los 51 controles (*p* < 0,0001). Esta técnica fue bien tolerada en general sin efectos adversos severos y podría ser de utilidad en el tratamiento de la HTA refractaria¹². Estas técnicas deben añadirse al desarrollo de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción a los ya conocidos^{13,14}.

Bibliografía

- Staessen JA, Richart T, Wang Z, Thijs L. Implications of recently published trials of blood pressure-lowering drugs in hypertensive or high-risk patients. *Hypertension*. 2010;55:819-31.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*. 2009;54:1084-91.
- Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:906-15.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviari C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:590-600.
- 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;27:1629-51.
- McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1477-90.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-85.
- Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al.; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010;56:196-202.
- Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Körv J, Lüders S, et al.; SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011;377:741-50.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, et al. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1254-8.

11. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376: 1903–9.
12. Álvarez Pellicer J. Comentario al artículo del mes: denervación simpática renal para el tratamiento de la hipertensión resistente: un estudio multicéntrico de comprobación sobre una cohorte. Rev Clin Esp 2010;210:243–5.
13. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefowitz MP. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind placebo-controlled, active comparator study. Lancet. 2010;375:1255–66.
14. Jarauta Simón E. Comentario al artículo del mes: Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind placebo-controlled, active comparator study. Rev Clin Esp. 2010;210:468.

¿Qué ha habido de nuevo en ANTITROMBOSIS, 2010? Manuel Monreal Bosch

Sin duda, son muchos e importantes los avances a los que hemos asistido en el último año en el campo de la antitrombosis. Personalmente, he seleccionado tres temas que me han parecido especialmente interesantes.

Nuevos antitrombóticos en la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia frecuente en pacientes de edad avanzada y se asocia con un mayor riesgo de embolias sistémicas. La publicación de los resultados del estudio RE-LY en 2009¹, demostrando que el tratamiento con dabigatran puede ser más eficaz (a dosis altas) y más seguro (a dosis bajas) que el tratamiento convencional con antivitaminas K, ha llevado a un replanteamiento de las indicaciones para prescribir el tratamiento anticoagulante en estos pacientes^{2,3} (**tabla 1**). Hasta ahora nos basábamos en la presencia o no de cinco variables: la edad superior o igual

Tabla 1 Valoración del riesgo de ictus y tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Conducta que seguir según el riesgo. Guía 2010 de la *European Society of Cardiology*

A. Factores de riesgo de ictus y tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Factores de riesgo «mayores»

- Ictus previo
- Ataque isquémico transitorio (AIT)
- Embolismo sistémico
- Edad \geq 75 años

Factores de riesgo «menores»

- Insuficiencia cardiaca
- Disfunción sistólica (FEVI \leq 40%)
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Mujer
- Edad de 65 a 74 años
- Enfermedad vascular

B. Puntuación CHA₂DS₂-VASc

Factor de riesgo	Puntuación
Mujer	1
Edad \geq 75 años	2
Edad 65 a 74 años	1
Ictus/AIT/tromboembolismo previo	2
Hipertensión arterial	1
Diabetes mellitus	1
Enfermedad vascular*	1
Total	9 puntos

C. Conducta que seguir según puntuación CHA₂DS₂-VASc

Riesgo puntuación	CHA ₂ DS ₂ -VASc	Tratamiento antitrombótico
Ninguno	0	Ninguno o aspirina 75 a 325 mg/día (preferible: ninguno)
Un factor de riesgo	1	Anticoagulación oral o aspirina 75 a 325 mg/día (preferible: anticoagulación oral)
Menor		
Un factor de riesgo	\geq 2	Anticoagulación oral
Mayor \geq 2 menores		

Fuente: Adaptado de referencia 2.

*Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa de ateroma en aorta.

Tabla 2 Resumen de tres ensayos con nuevos antitrombóticos en fibrilación auricular

	RE-LY	AVERROES	ROCKET-AF
Fármacos y dosis	Dabigatran 150 o 110 mg dos veces al día	Apixaban 5 mg dos veces al día	Rivaroxaban 20 mg (15 mg si insuficiencia renal)
Pacientes (n)	18.113	5.600	14.000
Diseño	Abierto	Doble ciego	Doble ciego
Factores de riesgo mínimos	1	1	2
Ictus isquémico o embolia sistémica (eventos por 100 pacientes y año)	1,71% warfarina 1,54% dabigatran 110 mg ($p = 0,34$) 1,11% dabigatran 150 mg ($p < 0,001$)	3,9% aspirina 1,7% apixaban ($p < 0,001$)	2,42% warfarina 2,12% rivaroxaban ($p = 0,117$)
Hemorragia grave (eventos por 100 pacientes y año)	3,57% warfarina 2,87% dabigatran 110 mg ($p = 0,003$) 3,32% dabigatran 150 mg ($p = 0,31$)	1,2% aspirina 1,4% apixaban ($p = 0,33$)	3,45% warfarina 3,6% rivaroxaban ($p = 0,576$)
Hemorragia cerebral (eventos por 100 pacientes y año)	0,74% warfarina 0,23% dabigatran 110 mg ($p < 0,001$) 0,3% dabigatran 150 mg ($p < 0,001$)	0,3% aspirina 0,4% apixaban ($p = 0,83$)	0,74% warfarina 0,49% rivaroxaban ($p = 0,019$)

a 75 años (dos puntos), el antecedente de ictus o embolia sistémica (dos puntos), y la presencia de insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial o diabetes (un punto cada una). Los pacientes con dos o más puntos tenían indicación de anticoagulación, en los pacientes con un punto podíamos elegir entre anticoagulación o antiagregación, y los pacientes con cero puntos podían recibir antiagregación o solamente seguimiento clínico.

Ahora que contamos con fármacos más potentes (o más seguros) necesitábamos una nueva escala que distinguiera mejor a los pacientes con bajo riesgo. Se ha llamado escala CHA₂DS₂-VASc y contiene tres variables adicionales: el género femenino, la edad entre 65 y 74 años, y el antecedente de enfermedad vascular (concretamente, de infarto de miocardio, arteriopatía periférica o placas en la aorta)⁴. Cada una de estas nuevas variables añade un punto. En función de esta escala, los pacientes con dos o más puntos tienen criterio de anticoagulación, en los pacientes con un punto se puede elegir entre anticoagulación y antiagregación (se sugiere que la anticoagulación puede ser mejor), y en los pacientes con cero puntos se puede elegir entre antiagregación o solo seguimiento (se aconseja solo seguimiento).

Además, en un artículo reciente se han comparado las características de tres ensayos clínicos en pacientes con FA⁵. Los estudios RE-LY y ROCKET comparan dabigatran y rivaroxaban con antivitaminas K, mientras que el ensayo AVERROES compara apixaban con ácido acetilsalicílico. Los datos más importantes se muestran en la tabla 2.

Asociación de clopidogrel a inhibidores de la bomba de protones

En los últimos dos años han aparecido una serie de artículos en los que se sugiere que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes tratados con clopidogrel pueden disminuir significativamente su eficacia antiagregante.

Se trata de estudios observacionales que incluyen pacientes con cardiopatía isquémica, y muestran que la ingesta simultánea de un IBP se asociaba a una mayor incidencia de infarto de miocardio en comparación con los pacientes que tomaban clopidogrel, pero no un IBP. Recientemente, Ray et al.⁶ describen su experiencia en un amplio estudio observacional. La asociación de clopidogrel con IPB se asoció a una disminución significativa en la incidencia de hemorragia gastroduodenal (*odds ratio*: 0,50; IC 95%: 0,39-0,65), sin diferencias en la aparición de otras hemorragias (*odds ratio*: 1,07; IC 95%: 0,74-1,53), ni en la aparición de infarto de miocardio (*odds ratio*: 0,91; IC 95%: 0,75-1,09), ictus (*odds ratio*: 1,21; IC 95%: 0,82-1,78), o muerte cardiovascular (*odds ratio*: 1,06; IC 95%: 0,65-1,74). También se comparan los distintos IPB entre sí (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol y rabeprazol), sin hallar grandes diferencias entre ellos.

Tratamiento de la trombosis venosa y de la embolia pulmonar

Teníamos ya los resultados del ensayo clínico RE-COVER, que comparó dabigatran con el tratamiento convencional (enoxaparina y antivitaminas K) en pacientes con trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar.⁷ El año pasado se publicaron los resultados del ensayo EINSTEIN-DVT, que compara el tratamiento con rivaroxaban (15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas, luego 20 mg una vez al día) con el tratamiento convencional en 3.449 pacientes con trombosis venosa profunda, seguidos durante 3, 6 o 12 meses, a criterio del médico que llevaba a los pacientes. Los resultados del estudio demuestran la no-inferioridad de rivaroxaban en cuanto a eficacia (*Hazard ratio*: 0,68; IC 95%: 0,44-1,04); $p < 0,0001$) y no llegaron a demostrar superioridad por muy poco. La seguridad fue similar en ambos grupos (*Hazard ratio*: 0,66; IC 95%:

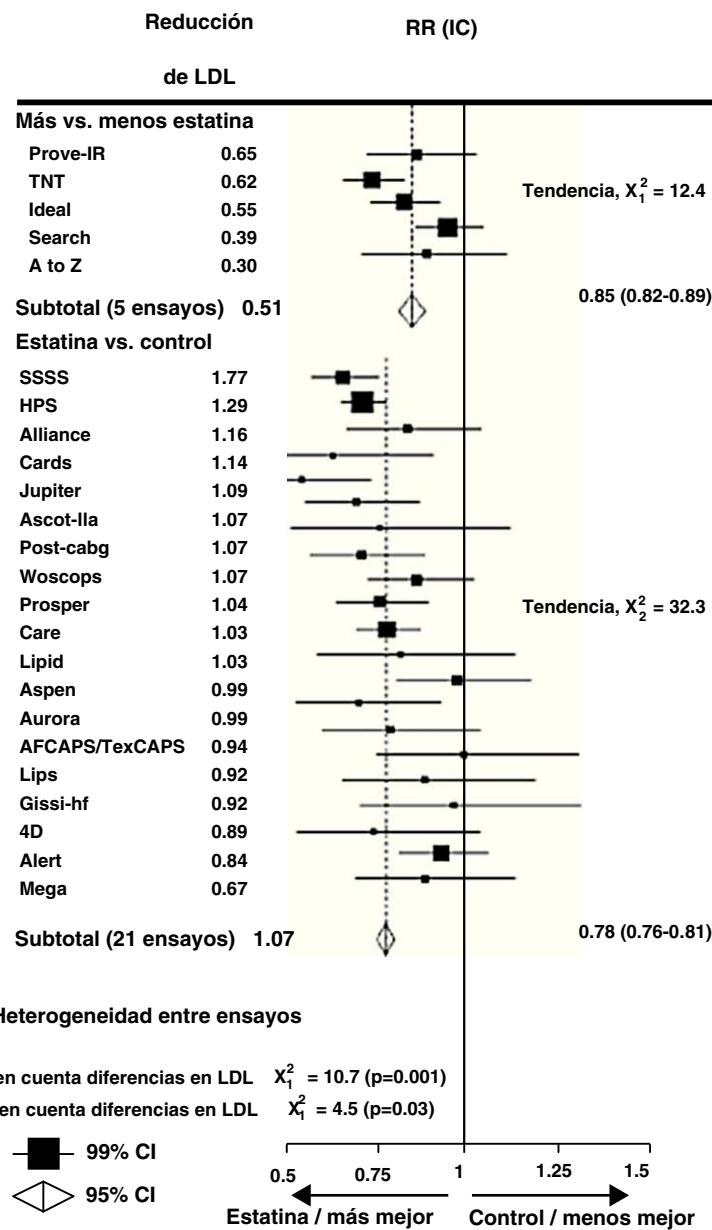


Figura 2 Reducción de eventos vasculares en pacientes tratados con estatinas. Metaanálisis de 170.000 pacientes incluidos en 26 ensayos clínicos aleatorizados¹. El tratamiento con estatinas se asoció a una reducción significativa de eventos vasculares tanto en la comparación con placebo (parte inferior) como en la comparación del tratamiento intensivo frente al convencional (parte superior). En ambos casos se halló una tendencia significativa a una mayor prevención cardiovascular en los ensayos que consiguieron un descenso más acusado del colesterol LDL.

0,63-1,30); $p=0,21$) Todavía está pendiente de concluir el estudio EINSTEIN-PE (que incluye solamente pacientes con embolia pulmonar). Debemos esperar hasta saber si tras sumar los pacientes con trombosis venosa a los pacientes con embolia pulmonar las diferencias llegan a ser estadísticamente significativas.

Bibliografía

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361: 1139-51.
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-429.
- Epelde F. Comentario al artículo del mes: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task Force

- for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Rev Clin Esp. 2010;210: 204.
4. Lip GY, Halperin JL. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. Am J Med. 2010;123:484-8.
 5. Ahrens I, Lip GY, Peter K. What do the Re-Ly, Averroes and Rocket-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? Thromb Haemost. 2011;105:574-8.
 6. Ray WA, Murray KT, Griffin MR, Chung CP, Smalley WE, Hall K, et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. Ann Intern Med. 2010;152:337-45.
 7. The Einstein Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363: 2499-2510.

¿Qué ha habido de nuevo en LÍPIDOS, 2010?

Carlos Guijarro Herráiz

Los principales avances en el tratamiento hipolipemiante pueden resumirse en tres grandes apartados: 1) ensayos clínicos con estatinas; 2) ensayos con otros fármacos hipolipemiantes asociados a estatinas, y 3) fármacos en desarrollo.

Ensayos clínicos con estatinas

Los resultados pueden resumirse como la consolidación de su elevada eficacia para reducir complicaciones cardiovasculares en todo el espectro de pacientes con riesgo vascular. A finales de 2010 la colaboración CTTC (*Cholesterol Treatment Trialist's Collaboration*) publicó un nuevo e impresionante metaanálisis con datos individuales de 170.000 pacientes, seguidos durante aproximadamente 5 años y que participaron en 26 ensayos aleatorizados con estatinas (21 frente a placebo; 5 de tratamiento intensivo frente a tratamiento convencional) (fig. 2)¹. La principal novedad respecto al metaanálisis previo de la CTTC fue la inclusión del estudio Jupiter de prevención primaria con rosuvastatina en pacientes con proteína C reactiva (PCR) elevada, y un nuevo estudio de tratamiento intensivo con altas dosis de simvastatina (SEARCH 80 vs. 20 mg)¹. Para iguales descensos absolutos del colesterol LDL, el efecto beneficioso del tratamiento intensivo fue similar al del tratamiento con estatina frente a placebo. Una reducción de 1 mmol/L (38,7 mg/dL) de colesterol LDL se asoció con un descenso en la tasa de complicaciones vasculares del 22% (RR: 0,78; IC 95%; 0,76-0,80; p < 0,0001), de infarto de miocardio del 24% (IC 95%; 22-27%; p < 0,0001) y de ictus isquémico del 21% (RR: 0,79; IC 95%; 0,74-0,85; p < 0,0001), asociada a un aumento no significativo de ictus hemorrágicos (RR: 1,12; IC 95%; 0,93-1,35; p = 0,2). Los resultados fueron muy consistentes en todos los análisis de subgrupos (edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo, colesterol HDL). Es de destacar, que se halló una reducción en el riesgo relativo de nuevos eventos isquémicos para todos los niveles basales de colesterol LDL, incluso en pacientes con niveles iniciales inferiores a 4 mmol/L. Adicionalmente, la reducción de 1 mmol/L se asoció a un descenso de la

mortalidad total del 10% (RR: 0,9; IC 95%; 0,87-0,93; p < 0,0001), fundamentalmente a expensas de muerte por enfermedad coronaria (RR: 0,80; IC 95%; 0,74-0,87; p < 0,0001) y otras causas cardíacas, sin efecto en la mortalidad por ictus (RR: 0,96; IC 95%; 0,84-1,09; p = 0,5). Los resultados no mostraron ninguna asociación entre el tratamiento con estatinas y la aparición de ningún tipo de cáncer o de mortalidad por causas no cardiovasculares, incluso para niveles muy bajos de colesterol LDL.

Por otra parte, otro metaanálisis ha evaluado el potencial efecto de las estatinas sobre la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de *novo*². En efecto, el tratamiento con estatinas se ha asociado a un incremento en el riesgo relativo de padecer DM2 del 9% (OR: 1,09; IC 95%; 1,02-1,17). A pesar de ser significativo, este aumento es marginal, pues en términos absolutos para la aparición de un nuevo caso de diabetes es preciso tratar 255 pacientes durante 4 años (< 1 caso por cada 1.000 pacientes-año). Este ligero incremento contrasta con la estimación del beneficio de evitar 5,4 infartos de miocardio por cada nuevo diagnóstico de diabetes. A pesar del balance netamente favorable al tratamiento con estatinas en los pacientes que tengan clara indicación de su uso, este hallazgo podría sugerir un empleo más cauteloso en pacientes dentro del espectro del síndrome metabólico. Un estudio retrospectivo griego ha valorado el efecto de la atorvastatina en 437 enfermos con alteraciones de la bioquímica hepática (hígado graso) la mayoría de los cuales presentaban un síndrome metabólico³. El tratamiento con atorvastatina se asoció a una mejoría del perfil hepático bioquímico y con un efecto protector cardiovascular incluso superior al resto de los pacientes sin datos de hígado graso. A pesar de las limitaciones del estudio, los resultados son tranquilizadores sobre el papel del tratamiento con estatinas en este espectro de pacientes³.

Ensayos con otros fármacos hipolipemiantes asociados a estatinas

Las estatinas reducen, pero no eliminan el riesgo vascular atribuible a la dislipemia. Por este motivo se siguen explotando nuevos tratamientos para reducir de forma adicional complicaciones cardiovasculares que aparecen a pesar de seguir un adecuado tratamiento con estatinas.

Una de las ramas del estudio ACCORD valoró el efecto de la adición de fenofibrato en pacientes con DM2 tratados con estatinas⁴. Desafortunadamente el tratamiento con fenofibrato no se asoció a ningún cambio en la morbilidad cardiovascular. El diseño del estudio ha sido criticado, pues la mayoría de los pacientes no presentaban «dislipemia aterógena», la alteración lipídica más apropiada para el tratamiento con fibratos. De hecho, un análisis de subgrupos, sugiere un posible efecto favorable en los pacientes con triglicéridos elevados y colesterol HDL reducido. Como es conocido, los análisis de subgrupos deben interpretarse con la máxima cautela. En cualquier caso, el resultado de ACCORD indica que no está justificado el tratamiento indiscriminado con fibratos en pacientes diabéticos que ya reciben una estatina.

Otro estudio de interés, del que se han conocido los resultados preliminares en el Congreso de la Sociedad Americana de Nefrología 2010 (pendiente de publicación definitiva en 2011) evaluó el efecto del tratamiento con la combinación simvastatina/ezetimiba en pacientes con distinto grado de insuficiencia renal (SHARP)⁵. Los resultados preliminares indican que el tratamiento con simvastatina/ezetimiba se asocia a una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos del 17% (Ratio de riesgo: 0,83; IC 95%: 0,74-0,94; p = 0,0022). El diseño del estudio no permite discernir qué parte del efecto protector es atribuible al tratamiento con la estatina, la ezetimiba o su combinación. El fracaso de ensayos previos con estatinas en pacientes con insuficiencia renal terminal otorga un interés adicional al estudio SHARP, cuya valoración detallada debe esperar a su publicación definitiva.

De modo un tanto decepcionante, tres nuevos ensayos clínicos con distintas dosis de ácidos grasos omega 3 no han mostrado efectos cardiovasculares protectores en pacientes ya tratados con estatinas⁶⁻⁸.

Nuevos fármacos hipolipemiantes en desarrollo

En primer lugar, se están ensayando diversos inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP). Como es conocido, el desarrollo del primer fármaco de esta familia (torcetrapib) fue suspendido al detectarse un aumento de mortalidad, atribuida al menos en parte, a su efecto estimulante de la producción de aldosterona y aumento de la presión arterial. Nuevas moléculas (dal-cetrapib, anacetrapib) parecen estar libres de este efecto deletéreo y continúan su desarrollo clínico⁹, si bien persisten importantes dudas sobre esta diana terapéutica¹⁰. Otras fármacos están siendo evaluados para la reducción de la síntesis de apoproteína B (mipomersem, un oligonucleótido antisentido de administración parenteral¹¹), aumento de la degradación de LDL (eprotiroma, un análogo sintético de

Tabla 3 Resumen de las principales novedades en relación con el tratamiento hipolipemiante en 2010

1. Actualización del efecto de las estatinas (metaanálisis de pacientes individuales)¹:
«Cuanto más bajo mejor» en tratamiento convencional o intensivo
No se ha alcanzado el suelo/umbral de eficacia en niveles bajos de LDL
No aumento de cáncer en sujetos con niveles muy bajos de colesterol LDL
2. ¿Hay vida más allá de las estatinas?:
Los fibratos no reducen eventos vasculares en diabéticos tratados con estatinas⁴
Los ácidos grasos omega 3 no reducen eventos vasculares isquémicos⁵
3. Nuevos fármacos hipolipemiantes:
Inhibidores de CETP sin acción hipertensiva⁹
Inhibidores síntesis Apo B (mipomersem)¹¹
Estimulantes de la degradación LDL (eprotiroma)¹²
Estimulantes síntesis apo A1 (Resverlogix)¹³

la hormona tiroidea sin otros efectos metabólicos adversos aparentes¹²) o la síntesis de novo de apoproteína A y HDL (RVX-208/resverlogix¹³). Si bien las modificaciones sobre el perfil lipídico parecen claramente favorables¹⁴⁻¹⁶, su efecto potencial sobre la evolución de la aterosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares nos resultan todavía desconocidos (tabla 3).

Bibliografía

1. Cholesterol Treatment Trialists' Ctt Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670-81.
2. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet. 2010;375:735-42.
3. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet. 2010;376:1916-22.
4. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74.
5. Sharp trial home page. [consultado 20/11/2010]. Disponible en: <http://www.ctsu.ox.ac.uk/~sharp/>
6. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. N-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med. 2010;363:2015-26.
7. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010;341:c6273.
8. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Circulation. 2010;122:2152-9.
9. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, Brinton EA, Gotto AM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. N Engl J Med. 2010;363:2406-15.
10. Vasan RS, Pencina MJ, Robins SJ, Zachariah JP, Kaur G, D'Agostino RB, et al. Association of circulating cholestryler ester transfer protein activity with incidence of cardiovascular disease in the community. Circulation. 2009;120:2414-20.
11. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng M-J, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;375:998-10061.
12. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, et al. Use of the thyroid hormone

- analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2010;362:906-16.
13. Bailey D, Jahagirdar R, Gordon A, Hafiane A, Campbell S, Chatur S, et al. RVX-208: a small molecule that increases apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in vitro and in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2580-9.
 14. Costa JA, Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Miralles A, González C, Pascual JM. Objetivos terapéuticos del colesterol LDL y cambios de la proteína C reactiva en pacientes de alto riesgo coronario. *Rev Clin Esp.* 2009;209:415-23.
 15. López Menchaca R, Suárez Fernández C. Nuevos retos en el tratamiento de las dislipemias y del riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2009;209:241-4.
 16. Aramburu Bodas O. Comentario al artículo del mes: Meta-analysis of randomized trials of statins versus placebo in patients with heart failure. *Rev Clin Esp.* 2010;210:244-5.

¿Qué ha habido de nuevo en DIABETES, 2010? Ricardo Gómez-Huelgas

Prevalencia de diabetes en España

El Consorcio de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de diabetes y metabolismo y la Sociedad Española de Diabetes han comunicado los resultados del estudio di@bet.es cuyo objetivo era conocer la prevalencia de diabetes en la población adulta española¹. Se ha realizado sobre una muestra representativa de 5.419 sujetos mayores de 18 años, pertenecientes a 100 centros de salud, a los que se les practicó una curva de glucemia. Se concluye, que la prevalencia de diabetes es del 12%, con un 3,9% de diabetes no conocida. Además, el 7,9% de la población estudiada tenía tolerancia normal a la glucosa y un 3,6% glucemia basal alterada (100 a 125 mg/dL, en ayunas de al menos 8 horas). Estos resultados sitúan a España como uno de los países europeos con mayor prevalencia de diabetes (tabla 4).

Prevención de la diabetes tipo 2

El estudio PREDIMED² ha demostrado que la dieta mediterránea sin restricción calórica es superior a la dieta cardioprotectora clásica pobre en grasas en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El estudio, realizado en sujetos de alto riesgo vascular, mostró una reducción relativa del riesgo de DM2 incidente del 52% en 4 años, sin que existieran cambios en el peso corporal ni en la actividad física. Por otro lado, se han publicado varios estudios de prevención farmacológica de la DM2, una estrategia que puede ser complementaria a la modificación del estilo de vida en individuos prediabéticos de alto riesgo. El estudio NAVIGATOR concluyó que el tratamiento con nateglinida en sujetos con intolerancia a la glucosa y riesgo vascular alto no redujo la incidencia de diabetes y aumentó los episodios de hipoglucemia, mientras que valsartan redujo en un

Tabla 4 Diabetes mellitus: cinco novedades relevantes en el año 2010

- La prevalencia de diabetes en España es del 12% (estudio di@bet.es)
- La reducción de la presión arterial sistólica por debajo de 120 mmHg no reduce la morbilidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 (*N Engl J Med.* 2010;362:1575-85)
- La combinación de estatinas y fibratos no reduce la morbilidad cardiovascular en la diabetes tipo 2, aunque podría ser beneficiosa en diabéticos con dislipemia aterogénica y parece limitar la progresión de la retinopatía (*N Engl J Med.* 2010;363:233-44)
- El tratamiento antidiabético intensivo podría ser particularmente deletéreo en diabéticos tipo 2 de alto riesgo vascular que presenten neuropatía o mal control metabólico ($HbA1c \geq 8,5\%$) (*Diabetes Care.* 2010;33:721-7)
- La HbA1c es el método diagnóstico preferencial para la diabetes tipo 2, aunque tiene limitaciones en ciertos subgrupos (ancianos, raza negra, anemia, hemoglobinopatías, insuficiencia renal) (*Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 1:S11-61)

14% la diabetes incidente, un resultado estadísticamente significativo, pero de cuestionable significación clínica³. El estudio ACT NOW confirma que a día de hoy, las glitazonas son los fármacos que han demostrado una mayor capacidad de protección de la función celular beta⁴. Los sujetos con intolerancia a la glucosa tratados con pioglitazona durante 2,4 años mostraron una reducción del 72% del desarrollo de diabetes (NNT: 18 en un año), ratificando los resultados obtenidos con rosiglitazona en el estudio DREAM. Finalmente, el estudio CANOE ha demostrado la eficacia de la combinación de dos fármacos insulín sensibilizantes a dosis bajas, metformina y rosiglitazona, para prevenir la aparición de diabetes en sujetos con intolerancia a la glucosa, con una reducción del riesgo relativo del 66% en 4 años (NNT: 4)⁵.

Objetivos de control de la presión arterial en pacientes con diabetes tipo 2

Aunque la mayoría de las guías indican unos objetivos de control de la presión arterial en población diabética de <130/80 mmHg, esta recomendación carece de evidencias sólidas. El estudio ACCORD realizado en sujetos con DM2 de alto riesgo vascular no ha demostrado reducción de la morbilidad cardiovascular al reducir la presión arterial sistólica (PAS) por debajo de 120 mmHg⁶. El grupo con control tensional estricto presentó menos ictus, pero sufrió más efectos secundarios (insuficiencia renal, hipertotasemia, hipotensión). Además, un subestudio *post hoc* del INVEST encontró que los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria presentaban mayor mortalidad con PAS ≥ 140 mmHg y con PAS < 120 mmHg que con PAS de

120-140 mmHg⁷. Por último, otro subestudio del VADT ha concluido que los pacientes diabéticos con presión arterial diastólica < 70 mmHg presentaban mayor riesgo de episodios vasculares⁸. En conjunto, estos estudios refuerzan la hipótesis de la curva en J, al menos en diabéticos con enfermedad vascular o múltiples factores de riesgo. Aunque puede ser razonable mantener el objetivo general de < 130/80 mmHg, debemos evitar reducir la presión arterial por debajo de 120/70 mmHg en pacientes diabéticos de alto riesgo vascular. Por tanto, plantearse objetivos de presión arterial más exigentes de < 140/90 mmHg dependerá de factores como la respuesta al tratamiento, la tolerancia a la medicación y las características individuales del paciente (edad, riesgo vascular, comorbilidad, evolución de la diabetes).

Terapia hipolipemiante combinada en diabetes tipo 2

El estudio ACCORD lipid no encontró que la adición de fenofibrato al tratamiento con simvastatina redujera la mortalidad ni los eventos cardiovasculares⁹. Por tanto, la combinación de estatinas y fibratos no puede recomendarse como terapia habitual en la DM2, aunque puede ser eficaz en sujetos con dislipemia aterogénica (triglicéridos $\geq 204 \text{ mmHg}$ y c-HDL $\leq 32 \text{ mg/dL}$), especialmente en varones. Además, la combinación de estatinas y fibratos parece limitar la progresión de la retinopatía diabética¹⁰.

Metformina y riesgo vascular

En el estudio REACH, los pacientes con DM2 y enfermedad vascular que seguían tratamiento con metformina presentaron una reducción de la mortalidad del 24%¹¹. El beneficio fue mayor en aquellos subgrupos de pacientes en los que el empleo de metformina ha sido más debatido: mayores de 65 años, insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal moderada (filtrado glomerular: 30-60 mL/min). La eficacia de la metformina como medida de prevención cardiovascular secundaria debería ser confirmada en estudios controlados prospectivos.

Hipoglucemias

Los últimos ensayos clínicos han demostrado que la terapia hipoglucemante intensiva no es una estrategia recomendable en diabéticos evolucionados de alto riesgo vascular porque, aunque puede tener algún beneficio microvascular, no reduce las enfermedades macrovasculares y puede incrementar la mortalidad. Además, el tratamiento hipoglucemante intensivo se asocia con efectos indeseables como la ganancia de peso y las hipoglucemias. Estos estudios coinciden en señalar que la hipoglucemía grave es un marcador de mortalidad en pacientes con DM2, con independencia del tipo de terapia utilizada (convencional o intensiva)¹¹. Es probable que la hipoglucemía sea más que

la causa directa de muerte, un marcador de fragilidad al ocurrir en una población especialmente vulnerable a presentar mayor morbilidad cardiovascular¹². Un análisis específico de mortalidad del estudio ACCORD, concluye que, en diabéticos tratados intensivamente, la neuropatía es el principal predictor de muerte¹³, especialmente la neuropatía autonómica cardíaca¹⁴, mientras que la edad, la duración de la diabetes o los antecedentes de enfermedad cardiovascular no se asociaron a una mayor mortalidad¹³. Los pacientes con diabetes mal controlada ($\text{HbA}_{1c} \geq 8,5\%$) pueden representar otro subgrupo de riesgo de mayor hipoglucemias y mortalidad si se emplea terapia intensiva¹³.

HbA_{1c} como criterio diagnóstico de diabetes

Desde 2010, la ADA recomienda el uso preferente de la HbA_{1c} como criterio diagnóstico de la DM2. La HbA_{1c} tiene varias ventajas sobre la glucemia plasmática: no requiere ayuno, tiene mayor estabilidad preanalítica y menor variabilidad individual, no se afecta por factores externos (estrés, enfermedad, ejercicio), informa de la carga glucémica en los 2-3 últimos meses, se emplea habitualmente como criterio de control glucémico y es un mejor predictor de complicaciones diabéticas micro-macrovasculares. Entre sus inconvenientes, es un marcador subrogado que puede estar influido por factores extraglucémicos (aumenta con la edad avanzada y en la raza negra), no puede emplearse en determinadas situaciones clínicas (embarazo, anemia, hemoglobinopatía, insuficiencia renal) y es una técnica de laboratorio más cara (lo que limita su uso en países en desarrollo) y compleja (requiere técnica estandarizada, tiene mayor variabilidad entre laboratorios). Los estudios epidemiológicos bien diseñados señalan que la HbA_{1c} es un criterio más específico, pero menos sensible que la glucemia plasmática, de forma que la HbA_{1c} solo diagnosticaría 1/3 de los casos de diabetes y 1/10 de los enfermos con prediabetes diagnosticadas por criterios de glucemia plasmática (glucemia en ayunas, test de tolerancia a la glucosa)¹⁵. Sin embargo, un estudio realizado en el ámbito de la Atención Primaria de nuestro medio, ha encontrado que la HbA_{1c} puede ser más sensible que la glucemia plasmática en ayunas para la detección de diabetes y prediabetes, probablemente porque la demora en el procesamiento analítico de las muestras, un hecho habitual en nuestra práctica clínica, condiciona un descenso de las cifras de glucemia plasmática por la glucólisis que se produce en el periodo que abarca desde la extracción venosa hasta el momento del análisis¹⁶.

Bibliografía

1. www.ciberdem.org/estudio_diabetes.php
2. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care. 2011;34:14-9.
3. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Engl J

- Med. 2010;362:1477-1490. Erratum in: N Engl J Med. 2010;362:1748.
4. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2011;364:1104-15.
 5. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC, Retnakaran RR, Raboud J, et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. Lancet. 2010;376:103-11.
 6. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-85.
 7. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. JAMA. 2010;304:61-8.
 8. Anderson RJ, Bahn GD, Moritz TE, Kaufman D, Abraira C, Duckworth W; VADT Study Group. Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. Diabetes Care. 2011;34:34-8.
 9. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1563-74.
 10. ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363:233-44.
 11. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al; Reduction of Atherosclerosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherosclerosis. Arch Intern Med. 2010;170:1892-9.
 12. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363:1410-8.
 13. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010;33:721-7.
 14. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010;33:1578-84.
 15. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care. 2010;33:562-8.
 16. Bernal-López MR, Tinañones FJ, Santamaría-Fernández S, Mancera-Romero J, Peña-Jiménez D, Jansen-Chaparro S, et al. HbA_{1c} in adults without known diabetes from southern Europe. Impact of the new diagnostic criteria in clinical practice. Diab Med 2011;28:1-4.

Tabla 5 Problemas en la aplicación de los sistemas de estratificación

1. Múltiples tablas y sistemas para calcular el riesgo cardiovascular
2. Sensibilidades y especificidades no óptimas
3. Baja concordancia entre los sistemas de estratificación
4. Influencia de la edad en el riesgo absoluto
5. Poca utilización por parte de los facultativos
6. Dudosa comprensión por parte de los enfermos

¿Qué ha habido de nuevo en ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO, 2010? José Ignacio Cuende Melero

La mayoría de las guías de práctica clínica nacionales e internacionales proponen la estratificación de riesgo como paso inicial en la asistencia a los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, ya que permiten establecer objetivos terapéuticos de control de los factores y decidir el momento adecuado de asociar medidas farmacológicas a las medidas higienicodietéticas pertinentes. Algunos de los problemas en la aplicación de los sistemas de estratificación se resumen en la **tabla 5**.

Hobbs et al.¹ revisan las barreras en la utilización de los sistemas de estratificación y advierten que un porcentaje importante de médicos en Atención Primaria no estratifican el riesgo vascular de forma rutinaria por diversos motivos: desconocimiento de los sistemas, desconfianza en las predicciones, consumo de tiempo para estratificar, creencia de que el paciente es más complejo que la imagen que pueda dar una tabla de estratificación, etc.

Las posibles soluciones a los principales problemas intrínsecos de las tablas de riesgo pasan por incluir nuevos factores de riesgo, incluyendo biomarcadores, marcadores genéticos y factores psicosociales. La utilización de otros modelos predictivos que nos ofrezcan riesgos diferentes a los habituales riesgos absolutos a 10 años es otra línea de trabajo actual.

Blackenberg et al.² han valorado 30 biomarcadores de muy diversa índole (lipídicos, inflamatorios, neurohumorales, de coagulación, metabólicos, renales, de necrosis...) mediante el estudio de una cohorte finlandesa de casi 8.000 sujetos de ambos性es seguidos durante 10 años y los resultados se han validado en una cohorte de 2.500 varones irlandeses. Aunque no encuentran ningún marcador que se haya comportado como factor predictivo en todas las cohortes, han creado un *score* compuesto con los valores de proteína C reactiva, troponina I y extremo N-terminal del pro-BNP que añadido a un sistema tradicional de estratificación de riesgo mejora estadísticamente la capacidad predictiva demostrado por un aumento en el área bajo la curva ROC. Este modelo precisa una adecuada validación en otras cohortes de diferentes edades como afirman los autores.

Múltiples estudios genéticos que estudian polimorfismos de nucleótidos han identificado mutaciones relacionadas con eventos cardiovasculares. Es preciso avanzar en el conocimiento de las implicaciones clínicas y fisiopatológicas que dichos polimorfismos constituyen. Manolio TA³ revisa la

metodología de los estudios GWAS (*Genome Wide Association Studies*) y su relación con la valoración del riesgo de ciertas enfermedades.

Uno de los sistemas de estratificación del riesgo más conocidos que incluyen factores psicosociales es la escala QRISK. Collins et al.⁴ han publicado una validación de las versiones QRISK y QRISK2 demostrando su superioridad frente a una escala derivada del estudio Framingham.

En la valoración de la utilidad de un nuevo marcador de riesgo se deben realizar pruebas estadísticas que tradicionalmente se han basado en el área bajo la curva ROC, llamada también estadístico. Pencina et al.⁵ revisan los métodos estadísticos incluyendo nuevos indicadores como el NRI y el IDI. El índice de mejora de reclasificación neta (NRI: *Net Reclassification Improvement*) valora cómo se reclasifican al alza los sujetos con eventos y a la baja los sujetos sin eventos, con un nuevo sistema de clasificación respecto al sistema previo. El índice de mejora de discriminación integrado (IDI, *Integrated Discrimination Improvement*) valora la mejoría de sensibilidad sin pérdida de especificidad de un nuevo sistema de clasificación.

La Asociación Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACCF)⁶ han publicado una guía de valoración del riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos, con 24 consejos basados en nivel de evidencia y grado de recomendación. Se recomienda de forma universal la estratificación del riesgo y la valoración de la historia familiar. Se considera útil la determinación de fosfolipasa A2, del índice tobillo-brazo y del grosor íntima-media en los sujetos de riesgo intermedio. Se desestima la determinación rutinaria en sujetos asintomáticos de apolipoproteínas, de marcadores genéticos, de péptidos natriuréticos, de rigidez

arterial, de dilatación mediada por flujo, la realización de angio-TAC y la visualización de placas por resonancia magnética. Se acepta la realización en determinadas situaciones de la valoración de los niveles de proteína C reactiva y de microalbuminuria, y de la realización de ECG y de ecocardiografía basales o de estrés, imágenes de perfusión miocárdica y determinación del score de calcio coronario.

Tradicionalmente se ha considerado al riesgo absoluto a 10 años como la medida estándar del riesgo para tomar decisiones, pero en los últimos años se han publicado alternativas como la estimación del riesgo a lo largo de la vida, la estimación del riesgo a 30 años, los percentiles de riesgo y la edad vascular. Estas alternativas están orientadas a mejorar distintos aspectos de las tablas o sistemas clásicos de riesgo, especialmente la adaptación a edades extremas. Con los sistemas tradicionales de predicción de riesgo, muy pocos sujetos jóvenes de menos de 40 años alcanzan cifras de riesgo alto aun con importantes alteraciones en los niveles de presión arterial y colesterol. Por otra parte, a partir de los 65 años, especialmente si se es varón, es fácil alcanzar cifras de riesgo alto con moderadas elevaciones de presión arterial y colesterol. Esto podría suponer un infratratamiento para los más jóvenes y un sobretratamiento para los mayores. La edad vascular, como propuso D'Agostino et al.⁷ en 2008, permite convertir el riesgo absoluto en edad vascular o edad del corazón. Posteriormente, Cuende et al.⁸ han publicado unas tablas de edad vascular derivadas de las tablas de riesgo del SCORE tanto para países de alto como de bajo riesgo, presentando en las mismas, la información numérica de la edad vascular y un código de colores en las casillas reflejando el riesgo absoluto (fig. 3). Además, se demuestra que la concordancia en la edad vascular de las tablas para países de

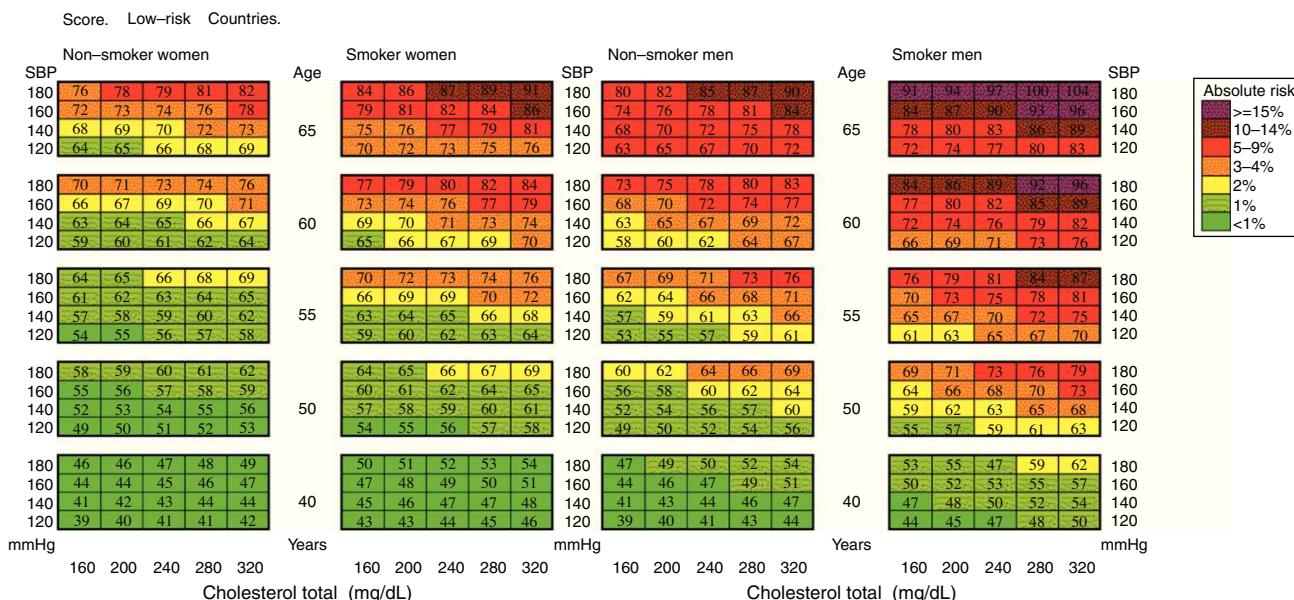


Figura 3 Tabla para utilizar en prevención primaria y en sujetos sin diabetes mellitus. Esta tabla es una adaptación de la diseñada para calcular el riesgo vascular (SCORE, riesgo absoluto de muerte por enfermedad cardíaca o ictus) para países europeos con bajo riesgo. La Tabla refleja la edad vascular en función del sexo, hábito tabáquico, presión arterial sistólica (SBP) y cifra de colesterol total. Cada casilla tiene un fondo con diferente tonalidad o color (tonalidad de blanco a negro en la versión de Rev Clin Esp en papel y diferente color para la versión de Rev Clin Esp on-line). Cada casilla refleja el riesgo absoluto de muerte por enfermedad cardíaca o ictus y contiene un número que indica la edad vascular del sujeto examinado.

Fuente: tomada de Cuende JI (ref. 8) (reproducida con permiso de Oxford University Press, editor de European Heart Journal, y adaptada).

Tabla 6 Estratificación del riesgo vascular: cuatro novedades relevantes en el año 2010

1. Un nuevo **score** compuesto por proteína C reactiva, troponina I y extremo N-terminal del pro-BNP añade capacidad predictiva a la escala de Framingham (*Circulation*. 2010;121:2388-97)
2. Revisión de indicadores estadísticos para valorar la utilidad de nuevos sistemas de estratificación del riesgo (*Clin Chem Lab Med.* 2010;48:1703-11)
3. Guía norteamericana para valoración del riesgo cardiovascular en sujetos adultos asintomáticos (*J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1569-70)
4. Cómo calcular la edad vascular con las tablas SCORE (*Eur Heart J.* 2010;31:2351-8) (fig. 3)

alto y de bajo riesgo es total, a diferencia de lo que ocurre con el riesgo absoluto.

El concepto de edad vascular permite conseguir que los pacientes sean conscientes de su situación de riesgo. Roach et al.⁹ han llevado a cabo el proyecto RedCar en el que los pacientes son instruidos con material multimedia y se les comunica su situación de riesgo mediante gráficos adaptados. Welschen et al.¹⁰ han diseñado un ensayo clínico en el que en la rama de intervención se informa al paciente de su situación de riesgo, le presentan gráficos y en la parte final denominada «pensar en alto» se le solicita que explique con sus propias palabras lo que ha entendido. Estos dos estudios valoran cómo presentar el mensaje de riesgo absoluto. Pero Soureti et al.¹¹ comparan el riesgo percibido entre dos grupos: sujetos a los que se les informa sobre su riesgo absoluto y sujetos a los que se les informa de su edad vascular, comprobando que en el grupo a los que se les informa del riesgo absoluto no hay relación entre el riesgo real y el percibido, mientras que en el grupo que es informado de su edad vascular hay relación entre el nivel de riesgo percibido y el real, demostrando que la edad vascular es un concepto más asequible para el paciente que el riesgo absoluto (tabla 6).

En esta revisión de las novedades aparecidas en el 2010 respecto a la estratificación hemos presentado los últimos trabajos publicados en relación con nuevos marcadores, con índices de valoración de nuevas escalas de riesgo, con nuevos modelos predictivos, con nuevas alternativas al riesgo absoluto y con nuevas formas de presentar al paciente su situación de riesgo cardiovascular. La estratificación de riesgo sigue siendo un campo dinámico con conceptos novedosos que permiten abrir nuevas líneas de trabajo e investigación. Constituye un elemento clave de la asistencia «global» al enfermo con riesgo vascular¹².

Bibliografía

1. Hobbs FD, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *QJM.* 2010;103:727-39.
2. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H, et al; MORGAM Project. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation.* 2010;121:2388-97.
3. Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med.* 2010;363:166-76.
4. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ.* 2010;340:c2442.
5. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:1703-11.
6. Manzoni GM, Castelnovo G, Proietti R. Assessment of Psychosocial Risk Factors Is Missing in the 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1569-70.
7. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53.
8. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010;19:2351-8.
9. Roach P, Klindukhova O, Saha C, Hudson B, Cantrell M, Marrero D. Project RedCar: Cardiovascular Disease Risk Communication for People With Type 2 Diabetes Combining the Power of Electronic Health Records and Computer-Based Multimedia Technology. *Diabetes Spectrum.* 2010;23:155-60.
10. Welschen LM, Bot SD, Dekker JM, Timmermans DR, Van der Weijden T, Nijpels G. The @RISK Study: Risk communication for patients with type 2 diabetes: design of a randomised controlled trial. *BMC Public Health.* 2010;10:457.
11. Soureti A, Hurling R, Murray P, van Mechelen W, Cobain M. Evaluation of a cardiovascular disease risk assessment tool for the promotion of healthier lifestyles. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:519-23.
12. Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C. Utilidad de la terapia combinada en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp.* 2010;210:230-6.