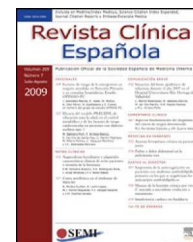




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

¿Qué ha habido de nuevo en riesgo vascular en el año 2012?☆

What was new about vascular risk in the year 2012?

D. Sánchez Fuentes^{a,*}, C. Suárez Fernández^b, F. García-Bragado Dalmau^c,
J.M. Mostaza Prieto^d, P. Conthe Gutiérrez^e y J.I. Cuende^f

^a Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^b Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España

^d Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular, Hospital Carlos III, Madrid, España

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^f Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia, España

Disponible en Internet el 8 de agosto de 2013

Hipertensión arterial

c. Suárez Fernández

Unidad de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid, España

El objetivo de este artículo es reseñar las novedades más relevantes publicadas en el campo de la hipertensión arterial (HTA) durante el año 2012 y primer trimestre de 2013. Se han seleccionado aspectos relacionados con la epidemiología y el tratamiento de la HTA con relevancia clínica.

Evolución del control de la hipertensión arterial en España

El estudio PRESCAP¹ muestra una evolución favorable del control de la HTA en consultas de atención primaria a nivel

nacional, habiéndose pasado de un control (PA < 140/90 mm Hg) del 36,1% en el año 2002, a un 41,4% en el 2006 y a un 46,3% en el 2010. Esta mejoría se atribuye fundamentalmente al mayor uso de la terapia combinada (tabla 1). A favor del uso no solamente de terapia de combinación sino de su introducción desde el inicio está una reciente publicación², que muestra cómo el inicio con una asociación comparada con una monoterapia logra a 6 meses un 40,3 vs. un 32,6% de control; traduciéndose en una reducción de riesgo del 23% para sufrir un evento cardiovascular (CV) o morir (hazard ratio: 0,77 [IC 95%: 0,61-0,96]; p = 0,0223) en el caso de los controlados. La terapia inicial de combinación se asoció a una reducción en el riesgo de sufrir un evento CV o muerte (cociente de incidencia: 0,66 [IC 95%: 0,52-0,84]; p = 0,0008).

Marcadores pronósticos

HTA en el embarazo. A lo largo de este periodo se han publicado diferentes estudios, como el de una cohorte de mujeres finas seguidas casi 40 años³ que mostró cómo el desarrollo de HTA, en cualquiera de sus modalidades (HTA crónica, HTA gestacional, preeclampsia-eclampsia) durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de enfermedad CV, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus.

La respuesta hipertensiva ante un ejercicio moderado, como es una prueba de esfuerzo, definida como una PAS \geq 210 mm Hg en hombres o \geq 190 mm Hg en mujeres, o una PAD \geq 110 mm Hg durante la realización de la prueba,

☆ Resumen de la mesa redonda que se desarrolló en la reunión anual del grupo de riesgo vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna (Lleida, abril 2013), elaborado por los ponentes, que sintetiza las novedades de mayor relevancia para la práctica clínica publicadas en el último año en las 5 áreas más importantes del riesgo vascular: hipertensión arterial, tratamiento antitrombótico, dislipidemias, diabetes mellitus y valoración del riesgo vascular.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanchezfuentes@msn.com

(D. Sánchez Fuentes).

[§] El Dr. Sánchez Fuentes fue el moderador de la mesa y editor del presente manuscrito.

Tabla 1 Evolución del porcentaje de pacientes con hipertensión arterial controlados en España. Estudios PRESCAP

	PRESCAP 2002 (%)	PRESCAP 2006 (%)	PRESCAP 2010 (%)
Control	36,1	41,4	46,3
Monoterapia	56	44,4	36,4
Dos fármacos	36,6	41,1	44,1
Tres fármacos	8,4	14,5	19,51

Adaptada de Llisterri et al.¹

es un predictor independiente de morbilidad CV (un 36% de incremento de eventos CV y mortalidad respecto a los sujetos sin respuesta hipertensiva). Cada incremento de 10 mm Hg de la PAS se asocia con un aumento del 4% en el riesgo de eventos CV ($p=0,02$). Estos datos se obtienen de un metaanálisis y revisión sistemática realizada tomando como base 12 estudios de cohorte ($n=46.314$) con un seguimiento medio de $15,2 \pm 4$ años⁴. Su presencia obligaría a realizar una MAPA o AMPA dada la alta prevalencia de HTA enmascarada, que llega alcanzar un 58%, así como un ecocardiograma, por la alta frecuencia de hipertrofia ventricular izquierda⁵. Datos preliminares sugieren un efecto favorable de la espironolactona en dosis bajas tanto sobre la PA como sobre los parámetros morfológicos⁶.

Bioimpedancia transtorácica (HOTMAN®)

Se propone como una técnica para mejorar el manejo de la HTA. Aunque aún no existe ninguna publicación, sí se han comunicado experiencias en congresos y se han registrado estudios en marcha (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01482364; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01673516) cuyos resultados iniciales muestran su utilidad y la gran contribución de la sobrecarga de volumen al desarrollo y mantenimiento de la HTA.

Tratamiento

Las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular⁷ refuerzan las recomendaciones de las europeas de HTA de 2009 sin aportar ningún dato novedoso relevante. Con respecto al estilo de vida, hay publicaciones que muestran un efecto beneficioso sobre la PA del consumo de cacao⁸, el aporte calórico fundamentalmente en las primeras horas del día⁹ o la existencia de una curva en U en cuanto a las horas de sueño y el riesgo de desarrollar HTA. La denervación de arterias renales para el tratamiento de la HTA resistente es, probablemente, el tópico que ha alcanzado un mayor interés en este periodo. Tras la publicación del seguimiento de los estudios Symplicity HTN-1 y HTN-2, se han elaborado diferentes guías o consensos nacionales en los que se especifican los criterios mayoritariamente aceptados para su indicación:

- PAS clínica: ≥ 160 mm Hg (≥ 150 mm Hg en diabetes tipo 2).
- MAPA: PAS media diurna ≥ 150 mm Hg (≥ 140 mm Hg en diabéticos).
- ≥ 3 antihipertensivos.
- Descartada HTA secundaria.

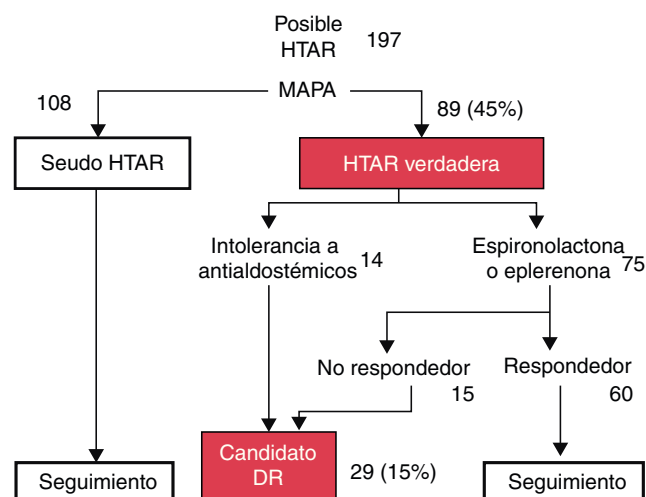


Figura 1 Flujo de pacientes incluidos en un estudio de denervación renal por hipertensión arterial resistente (PA casual ≥ 140 y/o ≥ 90 mm Hg con 3 fármacos antihipertensivos a dosis habituales, siendo uno de ellos un diurético). DR: denervación renal; HTAR: hipertensión arterial resistente. Adaptada de Fontenla et al.¹⁰.

- Descartado mal cumplimiento.
- Anatomía favorable de las arterias renales.
- Consentimiento informado del paciente.

Esta técnica, además de un descenso significativo y mantenido de la PA, ha mostrado beneficios adicionales como son la mejora de la hipertrofia ventricular izquierda, de la función cardíaca, de la resistencia a la insulina y del control metabólico, y la reducción del índice de apnea/hipopnea.

En nuestro país se ha publicado la primera serie clínica¹⁰. De 197 pacientes con HTA resistente demostrada con MAPA y tras descartar a los pacientes con HTA seudorefractaria y que responden a la espironolactona, solamente un 15% era candidato a denervación renal (fig. 1). El resultado en estos 29 pacientes a los 3 meses fue favorable en cuanto al descenso medio de la PA conseguido, si bien solamente a uno de cada 10 enfermos se le pudieron retirar todos los fármacos antihipertensivos (la media de fármacos prescritos descendió con el procedimiento de 4,3 a 3,2).

Bibliografía

1. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Escobar C, Alonso-Moreno FJ, Prieto MA, Barrios v, et al.; Working Group of Arterial Hypertension of the Spanish Society of Primary Care Physicians Group HTASEMERGEN; PRESCAP 2010

- investigadores. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens*. 2012;30:2425-31.
2. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61:309-18.
 3. Männistö T, Mendola P, Väärasmäki M, Järvelin MR, Hartikainen AL, Pouta A, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation*. 2013;127:681-90.
 4. Schultz MG, Otahal P, Cleland VJ, Blizzard L, Marwick TH, Sharman JE. Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2013;26:357-66.
 5. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, et al. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens*. 2011;24:898-903.
 6. Hare JL, Sharman JE, Leano R, Jenkins C, Wright L, Marwick TH. Impact of spironolactone on vascular, myocardial, and functional parameters in untreated patients with a hypertensive response to exercise. *Am J Hypertens*. 2013;26:691-9.
 7. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:585-667.
 8. Ried K, Sullivan TR, Fakler P, Frank OR, Stocks NP. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD008893.
 9. Almoosawi S, Prynne CJ, Hardy R, Stephen AM. Time-of-day of energy intake: Association with hypertension and blood pressure 10 years later in the 1946 British Birth Cohort. *J Hypertens*. 2013;31:882-92.
 10. Fontenla A, García-Donaire JA, Hernández F, Segura J, Salgado R, Cerezo C, et al. Manejo de la hipertensión resistente en una unidad multidisciplinaria de derivación renal: protocolo y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:364-70.

Antitrombosis

F. García-Bragado Dalmau

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona, España

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa

Semuloparina es una heparina de muy bajo peso molecular con unas características farmacológicas que sugerían la posibilidad de suponer un avance en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). El programa SAVE¹ valoró sus resultados comparativamente con la enoxaparina en 3 ensayos clínicos en pacientes sometidos a la colocación

electiva de una prótesis de rodilla, prótesis de cadera, o intervenidos por fractura de cadera, respectivamente. La semuloparina solo mostró superioridad frente a enoxaparina en los reemplazos de cadera (OR: 0,54; IC 95%: 0,38-0,74; $p=0,0003$). Los perfiles de seguridad fueron similares.

Comparada con placebo en pacientes en quimioterapia ambulatoria por neoplasias sólidas, semuloparina redujo la incidencia de ETV (HR: 0,36; IC 95%: 0,21-0,60; $p<0,001$; NNT: 46) sin diferencias significativas en la tasa de hemorragias clínicamente significativas ni en la tasa de hemorragias mayores².

También en pacientes en quimioterapia por cáncer los resultados de un ensayo en fase II mostraron unos resultados prometedores con apixaban comparado con placebo, y se eligió la dosis de 5 mg/24 h para posteriores ensayos en fase III³.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

EINSTEIN-EP⁴ es un ensayo de no inferioridad, aleatorizado, abierto y guiado por eventos en el que se aleatorizaron 4.833 pacientes con embolismo pulmonar (EP), con o sin trombosis venosa profunda, a recibir rivaroxaban 15 mg/12 h durante 21 días seguidos de 20 mg/24 h durante 3, 6 o 12 meses, comparado con enoxaparina y antivitaminas K. Comparado con el tratamiento convencional rivaroxaban mostró no inferioridad y tampoco hubo diferencias significativas en la variable principal de eficacia; sin embargo sí que hubo una reducción muy significativa en la incidencia de hemorragias mayores (HR: 0,49; IC 95%: 0,31-0,79; NNT: 90).

Otro anti-Xa, de larga acción, idrabiotaparinux, fue valorado en EP en el estudio CASSIOPEA⁵; ensayo de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego y doble simulación en el que los pacientes fueron asignados a una estrategia de anticoagulación con enoxaparina durante 5 a 7 días seguida de un tratamiento con warfarina o idrabiotaparinux subcutáneo semanal. Idrabiotaparinux mostró no inferioridad frente al tratamiento convencional con menor incidencia de hemorragias.

Queremos destacar 2 estudios que valoraron la trombosis en pacientes con EP. El primero mostró que la administración de dosis de 50 mg de tPA (50% menores de las habituales, y que los autores denominaron «trombolisis segura») seguidas de anticoagulación fue tan segura y eficaz como la anticoagulación sola pero con una menor incidencia de hipertensión pulmonar, aunque los resultados deben tomarse con cierta prudencia ya que la incidencia de hipertensión pulmonar en el brazo control fue desproporcionadamente alta⁶. En el segundo, estudio PEITHO, se comparó tecnecteplasa más heparina versus placebo más heparina en pacientes con EP, normotensos y con disfunción del ventrículo derecho. La trombosis redujo la incidencia de la variable compuesta de muerte por cualquier causa o colapso circulatorio en los siguientes 7 días (2,6 vs. 5,6%; RRR: 56%; $p=0,015$), a costa de una mayor tasa de hemorragias (6,5 vs. 1,5%). El mejor perfil beneficio riesgo fue en pacientes menores de 75 años⁷.

La trombosis dirigida por catéter mostró mejorar la recanalización y disminuir la incidencia de síndrome

postrombótico en pacientes con trombosis venosa profunda ileofemoral en el ensayo CaVenT⁸.

El tiempo que debe mantenerse el tratamiento anticoagulante no está bien precisado. En pacientes con ETV que ya habían sido anticoagulados con antivitaminas K o apixaban durante 6 o 12 meses prolongar el tratamiento con apixaban durante 12 meses, tanto en dosis de 5 mg/día como de 2,5 mg/día, disminuyó el riesgo de recurrencia sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor comparados con placebo⁹. La eficacia del tratamiento ampliado también se observó en los estudios efectuados con dabigatran. En pacientes que ya habían recibido al menos 3 meses de anticoagulación, continuar con 150 mg/12 h de dabigatran redujo las recurrencias respecto al grupo placebo, aunque las hemorragias mayores o clínicamente relevantes fueron más frecuentes; cuando la extensión con dabigatran se comparó con warfarina no fue inferior en prevenir las recurrencias y hubo menos hemorragias mayores o clínicamente relevantes¹⁰.

Nuevos estudios apuntan que el ácido acetilsalicílico (AAS) previene las recurrencias de la ETV y su papel en la profilaxis secundaria. El estudio WARFASA¹¹ mostró que, en pacientes con ETV idiopática que habían recibido tratamiento anticoagulante durante 6 a 18 meses, el AAS en dosis de 100 mg/24 h, durante una mediana de 24,6 meses, en comparación con placebo redujo significativamente las recurrencias (HR: 0,58; IC 95%: 0,36–0,93; p=0,02) sin incrementar las hemorragias mayores. En un escenario parecido, estudio ASPIRE¹², el AAS redujo las recurrencias de ETV, pero sin alcanzar la significación estadística, aunque disminuyó la tasa de eventos vasculares mayores de forma significativa. Los autores del estudio realizaron un análisis de las poblaciones agrupadas del WARFASA y el ASPIRE cuyo resultado mostró que el AAS reduce significativamente las recurrencias tanto de la ETV como de los eventos vasculares mayores, sin aumento de hemorragias mayores.

Profilaxis secundaria en el síndrome coronario agudo

Los resultados del estudio ATLAS ACS 2–TIMI 51¹³ mostraron que en pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) reciente, rivaroxaban, tanto en dosis de 2,5 mg/12 h como de 5 mg/12 h, fue más eficaz que placebo en reducir la incidencia de la variable compuesta de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente vascular cerebral (AVC) (HR: 0,84; IC 95%: 0,74–0,96; p=0,008; NNT: 56). Con la dosis de 2,5 mg/12 h la mortalidad fue menor. Rivaroxaban aumentó el riesgo de hemorragias mayores e intracraneales, pero no de las letales. Los resultados fueron superponibles en el subgrupo de pacientes con SCA con elevación del ST¹⁴. Estos resultados han motivado que la Agencia Europea del Medicamento emitiera una opinión positiva sobre la dosis de 2,5 mg/12 h de rivaroxaban para la indicación en SCA.

Pese a que prasugrel puede aportar más beneficios que clopidogrel en pacientes a los que se les efectúa intervención coronaria percutánea, en un reciente estudio comparativo entre ambos antiagregantes en pacientes con SCA sin elevación del ST a los que no se les realizó angioplastia no hubo diferencias entre los 2 grupos en ninguna de las variables analizadas¹⁵.

Profilaxis secundaria tras evento aterotrombótico

En un amplio ensayo clínico, en pacientes con historia reciente de infarto agudo de miocardio, AVC isquémico o enfermedad arterial periférica, vorapaxar, comparado con placebo, redujo el riesgo de muerte CV o evento isquémico, pero con un coste en hemorragias mayores difícilmente asumible¹⁶. Estos resultados, y alguna experiencia previa, frenan las expectativas iniciales puestas en un fármaco que inhibe las plaquetas por un mecanismo diferente a los antiagregantes usuales.

Profilaxis primaria en insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal

El estudio WARCEF¹⁷ mostró que en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica en ritmo sinusal no hubo diferencias entre la eficacia de warfarina y AAS. La tasa de AVC isquémicos fue inferior con warfarina, pero a costa de una mayor tasa de hemorragias mayores.

Profilaxis secundaria tras infarto lacunar

El estudio SPS3¹⁸ mostró que añadir clopidogrel al AAS en pacientes con un infarto lacunar reciente no disminuyó las recurrencias e incrementó las hemorragias mayores y la mortalidad, lo que supuso un nuevo fracaso de esta modalidad de doble antiagregación en pacientes con ictus.

Bibliografía

1. Lassen MR, Fisher W, Mouret P, Agnelli G, George D, Kakkar A, et al. Semuloparin for prevention of venous thromboembolism after major orthopedic surgery: results from three randomized clinical trials, SAVE-HIP 1, SAVE-HIP 2 and SAVE-KNEE. *J Thromb Haemost.* 2012;10:822–32.
2. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:601–9.
3. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost.* 2012;10:807–14.
4. Büller HR, Prins MH, Lensing AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287–97.
5. Büller HR, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: A randomized, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379:123–9.
6. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the MOPETT Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111:273–7.

7. Disponible en: <http://www.theheart.org/article/1517447.do> [consultado 12 Marzo 2013].
8. Enden T, Haig Y, Klow N-E, Slagsvold C-E, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:31–8.
9. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699–708.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709–18.
11. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1959–67.
12. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367:1979–87.
13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
14. Mega JL, Braunwald E, Murphy A, Plotnikov A, Burton P, Kiss RG, et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-elevation myocardial infarction: Results from the ATLAS ACS 2–TIMI 51 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1853–9.
15. Roe MT, Armstrong PW, Fox KAA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297–309.
16. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, Ameriso SF, Dalby AJ, Fish MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2012;366:1404–13.
17. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859–69.
18. The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med*. 2012;367:817–25.

Lípidos y nutrición

J.M. Mostaza Prieto

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Hospital Carlos III. Madrid, España

Tratamiento hipolipemiente

Durante el último año, únicamente se han presentado 2 ensayos clínicos de morbilidad con hipolipemiantes. Ambos estudios han contribuido a detener el desarrollo clínico de los fármacos evaluados.

Ácido nicotínico y laropirant

El ácido nicotínico es un fármaco que había demostrado cambios favorables sobre los lípidos, asociados a reducciones significativas de la tasa de complicaciones cardiovasculares y de muerte. Sin embargo, sus efectos adversos y la llegada de las estatinas habían relegado su uso a un número minoritario de individuos. Parecía necesario demostrar que sus favorables efectos sobre la morbilidad se continuaban manteniendo en pacientes tratados con estatinas. Con este objetivo se desarrolló el estudio HPS2-THRIVE¹. Más de 25.000 sujetos de alto riesgo en tratamiento óptimo con estatinas (colesterol-LDL medio de 63 mg/dl) fueron aleatorizados a recibir tratamiento con ácido nicotínico asociado a laropirant (un inhibidor del receptor de prostaglandinas que reduce la intensidad de los sofocos) o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 3,9 años, no se observaron diferencias en la tasa de complicaciones cardiovasculares entre ambos grupos, siendo la tasa de efectos adversos superior en el grupo de ácido nicotínico. Estos resultados han llevado a suspender la comercialización de la combinación ácido nicotínico-laropirant.

Dalcetrapib

Los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (Cholesteryl ester transfer protein [CETP]) son un grupo de fármacos que bloquean una enzima clave en el transporte reverso de colesterol, elevando la concentración plasmática de colesterol-HDL. El primero de estos fármacos, torcetrapib, fue retirado del mercado al producir un incremento de la mortalidad, aparentemente derivado de la activación del sistema renina-angiotensina. El segundo de los fármacos de este grupo que entró en fase de desarrollo clínico fue dalcetrapib. Este año se ha publicado el estudio dal-outcomes², un estudio de morbilidad en pacientes con un síndrome coronario agudo. Los participantes que recibieron dalcetrapib elevaron en un 30% su concentración de colesterol-HDL, a pesar de lo cual no redujeron su tasa de complicaciones cardiovasculares. Estos datos han motivado el cese del desarrollo clínico del fármaco.

Actualmente 2 inhibidores de la CETP, anacetrapib y evacetrapib, continúan su desarrollo. Ambos fármacos producen elevaciones del colesterol-HDL superiores al 100% y reducciones del colesterol-LDL de entre el 35 y el 40%. Habrá que esperar a los datos de morbilidad para conocer si alcanzarán o no la fase de comercialización.

Además de los inhibidores de la CETP, los únicos hipolipemiantes que actualmente se encuentran en fase III de desarrollo clínico son los inhibidores de la PCSK9.

Inhibidores de la PCSK9

El receptor de LDL desempeña un papel fundamental en el metabolismo de las LDL. Tras la captación de una partícula de LDL circulante, el complejo «receptor-LDL» es internalizado (fig. 2). La partícula de LDL es hidrolizada en el citoplasma y el receptor es reciclado hacia la superficie celular para captar nuevas partículas de LDL. Cuanto mayor es el número de dichos receptores, menor la cantidad de colesterol-LDL en sangre. La PCSK9 es una proteína circulante que se fija al receptor de LDL e impide su internalización y que este sea reciclado. Por tanto, concentraciones

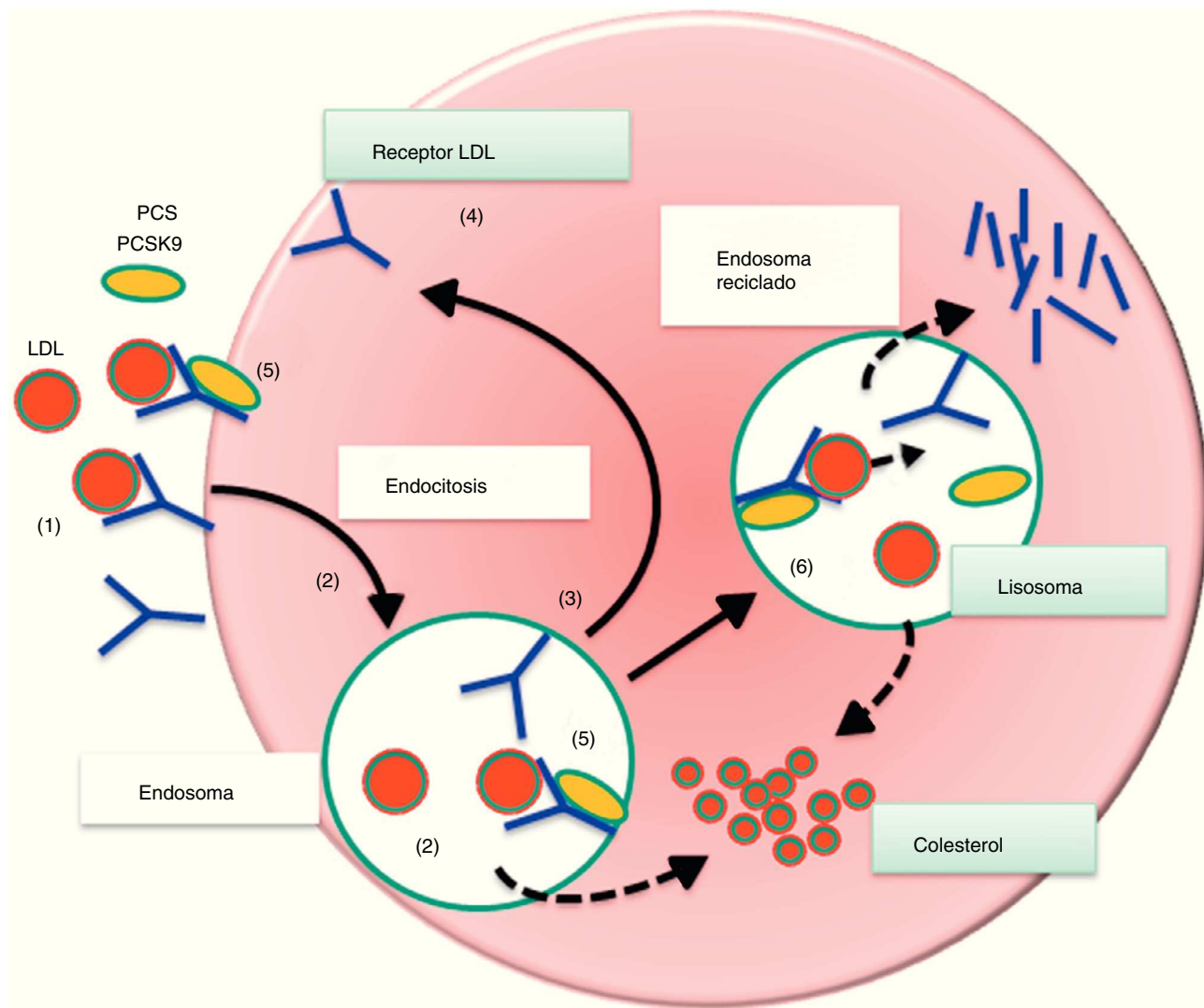


Figura 2 Los receptores de LDL captan el colesterol-LDL de la sangre (1). Se internalizan mediante un proceso de endocitosis y forman el endosoma (2). Tras separarse de la partícula de LDL (3), los receptores son reutilizados regresando a la superficie celular (4). Los receptores de LDL, que llevan adherida una molécula de PCSK9 (5), son dirigidos hacia los lisosomas para su destrucción (6) con lo cual no son reutilizados. Los anticuerpos frente a la proteína PCSK9 posibilitarían una mayor disponibilidad de receptores para el colesterol-LDL.

elevadas de esta proteína reducen la disponibilidad de receptores LDL y aumentan la concentración plasmática de LDL. El bloqueo de estas proteínas con anticuerpos neutralizantes permite, por el contrario, disponer de más receptores de superficie para captar moléculas LDL y reducir así el colesterol plasmático. Durante este último año se han publicado numerosos estudios de eficacia con varios de estos fármacos, los cuales han demostrado que su administración subcutánea, cada 2 o 4 semanas, reduce el colesterol-LDL un 40-70% más allá de lo ya conseguido con estatinas.

Vitaminas y antioxidantes

El número de estudios que evalúan la eficacia de los suplementos de vitaminas y antioxidantes sobre la tasa de eventos cardiovasculares se ha reducido en los últimos años como consecuencia de los continuos resultados negativos. Este

año se ha publicado un trabajo que ha demostrado nuevamente la ineficacia de un preparado multivitamínico sobre la reducción de las complicaciones cardiovasculares³. Como corolario a los estudios realizados hasta la fecha, este año se han publicado diversos metaanálisis que demuestran que ni los suplementos de ácidos grasos omega-3⁴, ni la utilización de vitaminas o antioxidantes⁵ son eficaces para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares o la mortalidad.

Dieta y ejercicio

La eficacia de las estatinas parecía eclipsar a las medidas higiénico-dietéticas. Por este motivo, son importantes 2 estudios recientes que demuestran que el mantenimiento de una dieta óptima⁶ y de un buen estado de forma física⁷ se acompañan de una menor tasa de complicaciones cardiovasculares y de muerte, incluso en pacientes que

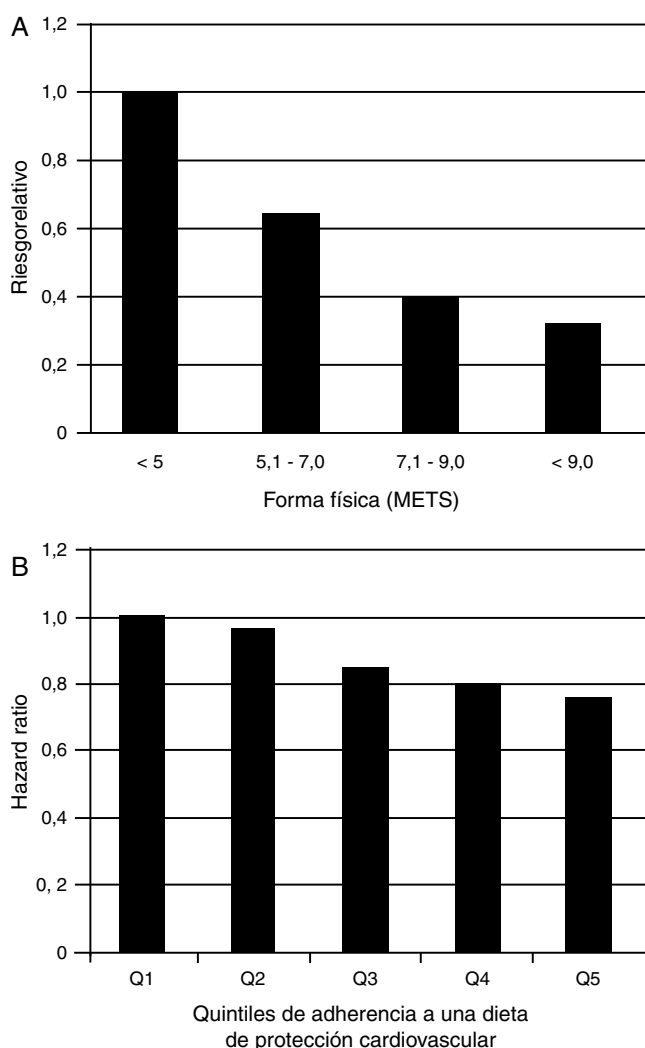


Figura 3 Estudios realizados en pacientes tratados con estatinas.

A: Riesgo relativo ajustado de muerte a los 10 años en función de la forma física al inicio del seguimiento y evaluada mediante ergometría. El grupo que pudo efectuar un ejercicio con ≤ 5 MET es el grupo control (RR: 1,0). Adaptada de Kokkinos et al.⁷.

B: Hazard ratio ajustado de complicaciones cardiovasculares mayores en función de quintiles de adherencia a una dieta de protección cardiovascular (Q1, referencia: mala adherencia, Q5 adherencia óptima), en los enfermos que participaron en los estudios ONTARGET y TRASCEND. Adaptada de Dehghan et al.⁶.

siguen tratamiento crónico con estatinas (fig. 3). Los datos demuestran la trascendencia de seguir recomendando hábitos saludables en pacientes tratados con hipolipemiantes. Hábitos saludables que pasan por aconsejar el seguimiento de una dieta de tipo mediterráneo que, de acuerdo a los datos del estudio PREDIMED⁸, produce descensos de la tasa de complicaciones cardiovasculares de una magnitud similar a la que se alcanza con estatinas.

Bibliografía

1. Armitage J, on behalf of the HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE: Randomized placebo-controlled

trial of ER niacin and laropiprant in 25,673 patients with pre-existing cardiovascular disease. American College of Cardiology, 2013 Scientific Sessions. 9–11 March. San Francisco. USA.

2. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al.; dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367:2089–99.
3. Sesso HD, Christen WG, Bubes v, Smith JP, MacFadyen J, Schvartz M, et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1751–60.
4. Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:686–94.
5. Myung SK, Ju W, Cho B, Oh SW, Park SM, Koo BK, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*. 2013;346:f10.
6. Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation*. 2012;126:2705–12.
7. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doulas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: A cohort study. *Lancet*. 2013;381:394–99.
8. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.

Diabetes mellitus

P. Conthe Gutiérrez

Servicio Medicina Interna. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Algoritmo American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes

Quizá la principal novedad del 2012 ha sido la ausencia de grandes novedades que hayan cambiado lo que ya sabíamos tras la publicación de diversos estudios clínicos realizados los últimos años (ADVANCE¹, VADT², ACCORD³, etc.) y que han propiciado una actitud más cautelosa en la estrategia hipoglucemiante.

Los objetivos en la diabetes, aparte de su prevención en personas susceptibles, que debe ser considerada crucial, se centran cada vez más en identificar nuevos compuestos que sean capaces de controlar la glucosa en sangre con mínimos riesgos y aportando efectos de valor añadido para el paciente diabético. Los nuevos tratamientos pretenderán pues no solo mantener el control glucémico y mejorar la acción insulínica, sino también revertir o detener la pérdida

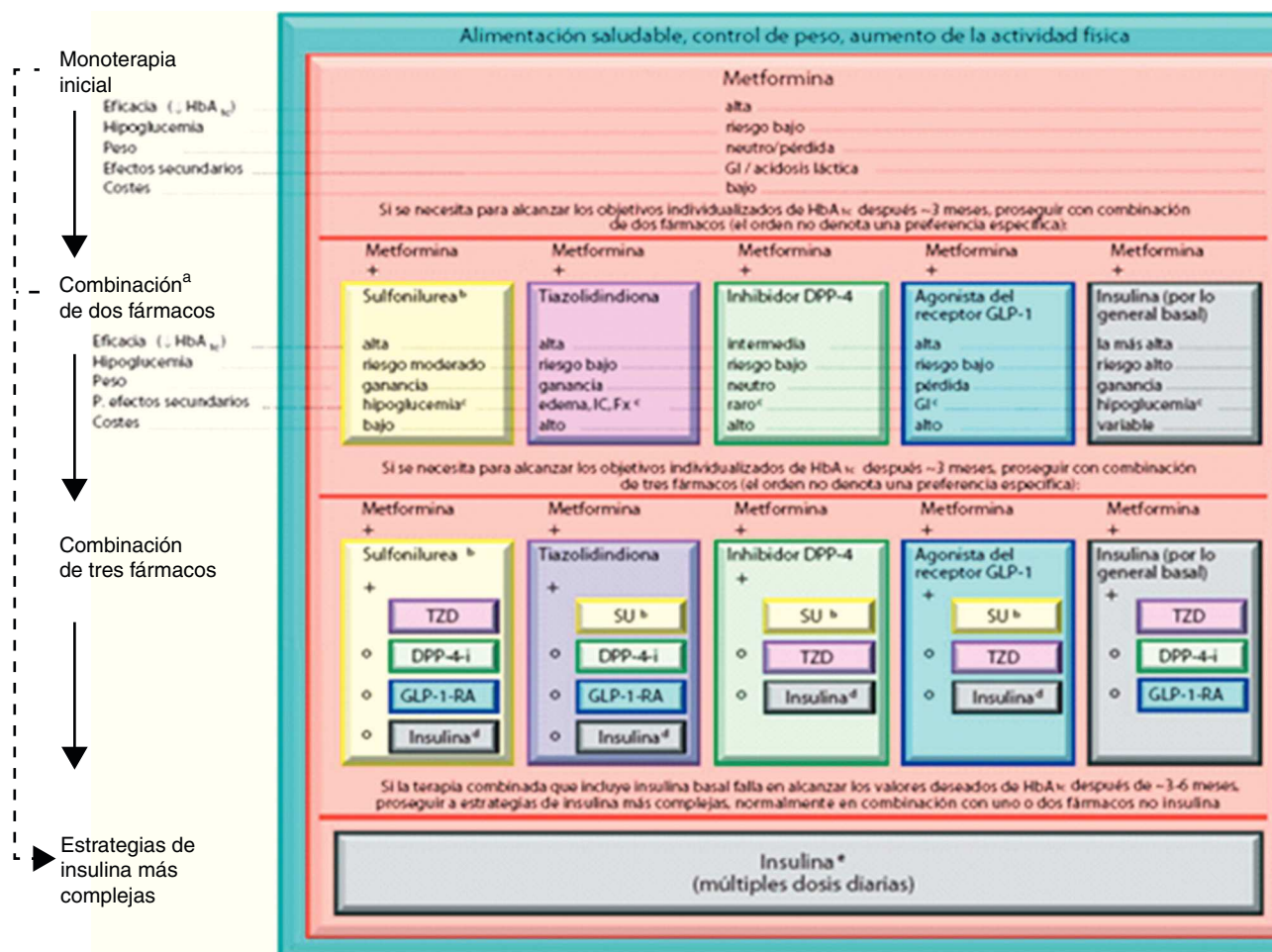


Figura 4 Algoritmo para el tratamiento de los enfermos con diabetes mellitus tipo 2. Adaptado del documento de consenso elaborado por la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD). Fuente: Inzucchi et al.⁴.

de función de las células β , ayudar a perder peso (o al menos no acrecentar este problema), evitar la hipoglucemia, y, además, ser capaces de mostrar un impacto favorable a largo plazo sobre la enfermedad CV. A lo largo del último año se ha divulgado una tendencia clara hacia la individualización del tratamiento como muestra el algoritmo ADA EASD⁴ divulgado este último año (fig. 4). El documento ha sido muy debatido, especialmente en el congreso de la EASD celebrado en Berlín en el que se escenificó la controversia a favor y en contra planteándose una crítica seria por la directora de la agencia NICE diabetes sobre sus evidencias justificativas y sobre su procedimiento de elaboración, pero reconociendo la simpleza e interés práctico del mensaje clínico, que podríamos resumir en los siguientes puntos:

1. Tratar la diabetes tipo 2 desde el inicio farmacológicamente, además de con medidas generales.
2. Plantear, en la mayoría de los casos, la introducción de la metformina desde el inicio, salvo clara intolerancia, por encima de cualquier otra opción farmacológica.
3. Si no se alcanzan los objetivos del control de glucemia en 3 meses, introducir escalonadamente otros fármacos.

No hay datos de ensayos comparativos de eficacia a largo plazo que recomienden una asociación sobre otra. Por este motivo, cada vez toma más relevancia la individualización del tratamiento en función de las características del paciente, teniendo en cuenta factores como el compromiso del paciente, los riesgos asociados a la hipoglucemia, la duración de la enfermedad, la expectativa de vida, las comorbilidades y complicaciones vasculares, así como los recursos económicos de los que se dispone. Se enfatiza en la implicación del paciente y en la individualización de objetivos.

Si al diagnóstico hay grandes alteraciones metabólicas se debe considerar el tratamiento combinado desde el inicio^{5,6}.

Cirugía bariátrica

Respecto a la cirugía bariátrica o metabólica y otras técnicas variantes, ha existido un amplio número de publicaciones en las revistas de mayor impacto, pudiendo destacar entre otras la comparación efectuada por Schauer et al. entre intervencionismo versus tratamiento médico intensivo⁷.

Se presentan series cada vez más amplias y con mayores periodos de seguimiento que permiten evaluar con

mayor precisión la supuesta «desaparición» del diagnóstico de diabetes (frecuentemente definido por $A1c < 6,1\%$). Esta retrogradación de la diabetes tipo 2 oscila en diversos estudios desde un 79 hasta un 38%, con mayor éxito cuando la duración de la enfermedad es más corta y mayor la pérdida de peso alcanzada. Asimismo se discuten nuevas aproximaciones menos agresivas de las técnicas clásicas de bypass que puedan producir similar efecto, como un «preservativo intestinal» (funda luminal que impide la absorción de los alimentos), instaurable por endoscopia con resultados aceptables al año de seguimiento en una serie con un número escaso de pacientes.

Hiperglucemia en los pacientes hospitalizados

Fruto del consenso entre varias sociedades médicas se elaboró una guía clínico-práctica para el manejo de la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados no críticos con el objetivo de mejorar la situación metabólica de estos pacientes en el entorno hospitalario⁸. La hiperglucemia hospitalaria se define como cualquier valor de glucosa superior a 140 mg/dl. En el entorno hospitalario, puede aparecer no solo en pacientes con diabetes, sino también en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y en pacientes con hiperglucemia de estrés, la cual puede presentarse durante cualquier proceso agudo y suele resolverse al alta. El tratamiento de elección para el manejo de la hiperglucemia hospitalaria es la insulina. Debe evitarse, salvo en casos muy seleccionados, los antidiabéticos orales, así como los análogos inyectables de GLP-1. La pauta más aceptada en pacientes no críticos es la pauta bolo-basal, más una pauta de ajuste de dosis. En conclusión, como norma general en el control de la hiperglucemia del paciente hospitalizado, debe considerarse que: 1.-Todos los pacientes tratados con insulina previamente deben continuar con pautas de insulina subcutánea durante el ingreso. 2.-Se deben evitar las pautas de rescate o *sliding scales* como pauta única de tratamiento con insulina subcutánea. 3.-Las pautas de insulina subcutánea deben consistir en una insulina basal o intermedia cada 12 o cada 24 h combinadas con insulina rápida o ultrarrápida administrada antes de las comidas. Por tanto, es necesario poner en marcha protocolos de tratamiento de la hiperglucemia adecuados a los diferentes centros hospitalarios y que permitan a los distintos especialistas médicos, así como al personal de enfermería, aplicar directrices concretas que faciliten el tratamiento de las distintas situaciones relacionadas con la hiperglucemia hospitalaria. La dieta es un elemento esencial en el manejo de la hiperglucemia hospitalaria. Dietas ricas en hidratos de carbono permiten un adecuado ajuste de la dosis de insulina prandial, evitan las hipoglucemias y facilitan la educación diabetológica durante la estancia hospitalaria.

Nuevos tratamientos

El análisis de los datos acumulados en los ensayos pivotaes de los fármacos incretínicos sugiere que pueden tener un efecto CV beneficioso, aunque permanecemos en espera de la conclusión de los estudios diseñados a tal efecto.

Se encuentran en fase de comercialización las gliflozinas, fármacos que inhiben el transportador de glucosa y sodio

(SGLT-2) en el túbulo proximal, impidiendo la reabsorción de glucosa y produciendo glucosuria. Además de mejorar el control glucémico presentan un efecto favorable sobre el peso ($-1,5$ a -3 kg) y sobre la presión arterial (-2 a -5 mm Hg), que ha sido contrastado en distintos estudios. Entre sus efectos adversos, la hipoglucemia es poco frecuente, pero las infecciones genitales fúngicas en mujeres y las infecciones urinarias obligan a identificar al paciente susceptible de beneficiarse de estos fármacos.

Respecto a nuevas insulinas, destaca la insulina degludec que es un análogo de insulina de nueva generación. Su efecto ultralargo es el resultado de la liberación lenta de monómeros multihexámeros que se forman tras la inyección subcutánea, lo cual se piensa que aportará un mejor control glucémico con un menor riesgo de hipoglucemia.

Bibliografía

1. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
2. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129–39.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–59.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012;35:1364–79.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013;19:327–36.
6. Canadian Diabetes Association 2013. [consultado 25 Jul 2013]. Disponible en: <http://guidelines.diabetes.ca/Browse.aspx>
7. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1567–76.
8. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non critical care setting: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16–38.

Valoración del riesgo vascular

J.I. Cuende Melero

Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Palencia. Palencia, España

Estratificación del riesgo

La estimación del riesgo cardiovascular (CV) en nuestros pacientes es requisito para establecer sus objetivos

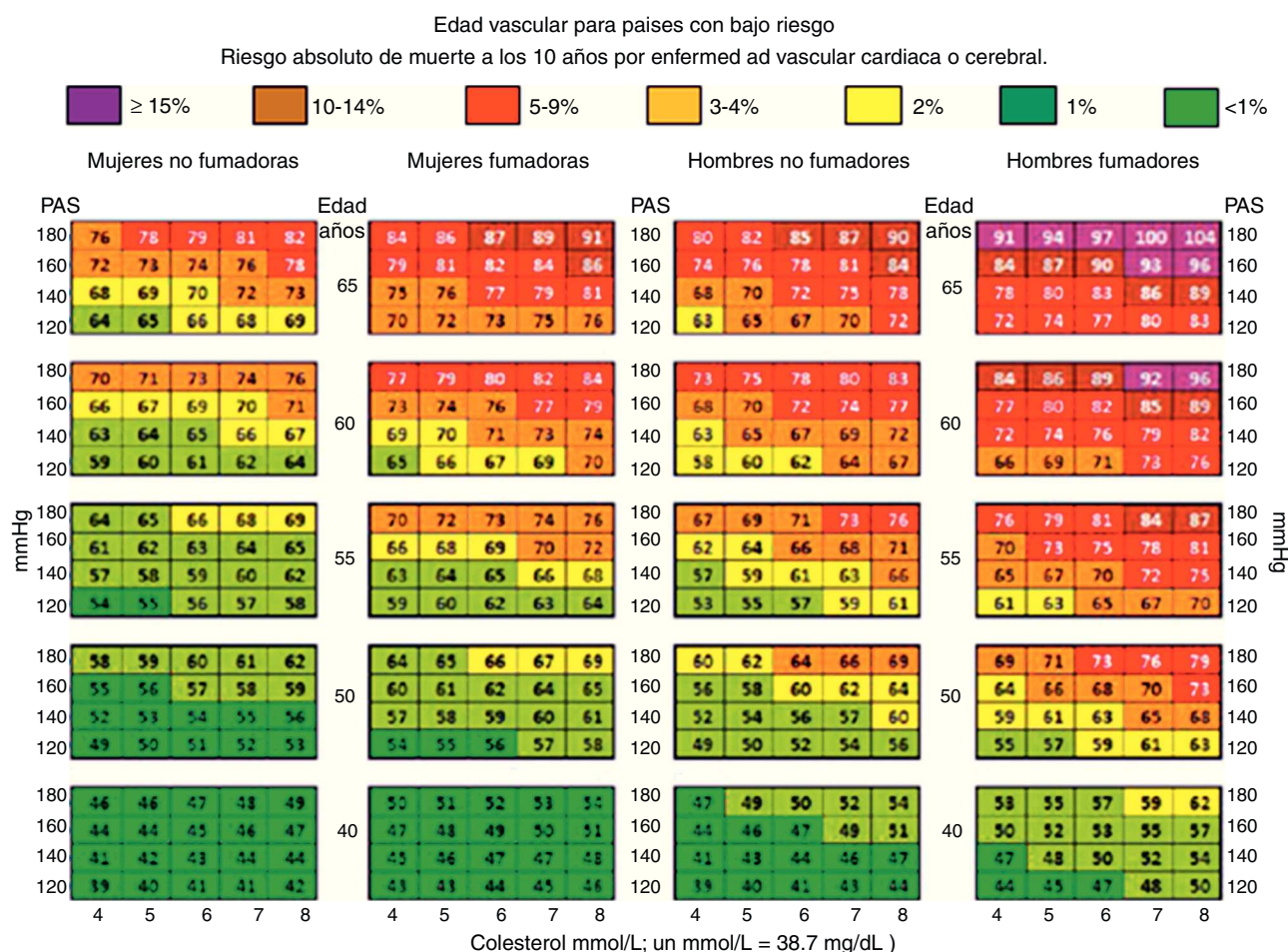


Figura 5 Valoración de la edad vascular a partir de la evaluación del riesgo de muerte a los 10 años (SCORE) por enfermedad vascular cardíaca o cerebral. ³En la escala SCORE, los sujetos jóvenes con varios factores de riesgo vascular muy desviados de la normalidad no alcanzan un riesgo vascular elevado. De ahí, que las guías europeas de prevención cardiovascular en práctica clínica (versión 2012 [Perk et al.¹]) aconsejen calcular la «edad vascular» en estos sujetos. Adaptada de Cuende et al.

terapéuticos y decidir intervenciones farmacológicas añadidas a los cambios en el estilo de vida. La cuantificación del riesgo CV es un área en continua investigación.

La 5.^a guía europea conjunta de prevención¹ establece 4 categorías de riesgo CV: riesgo bajo, moderado, alto y muy alto. La categoría de riesgo muy alto es novedad en la serie de guías conjuntas de prevención cardiovascular, y aunque sigue la línea establecida en la guía europea de manejo de dislipidemias del 2011², se diferencia de esta en un aspecto que puede afectar a pacientes con daño renal. La guía de dislipidemias establecía como calificador de riesgo muy alto una tasa de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m²; mientras que la nueva guía de prevención CV adopta una postura más conservadora, estableciendo como riesgo alto una tasa de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m² y solo como riesgo muy alto si desciende por debajo de 30 ml/min/1,73 m².

Unido a esta nueva categoría de riesgo se establecen nuevos objetivos terapéuticos de control de los niveles de colesterol. En los grupos de riesgo bajo y moderado se admite un objetivo de nivel de LDL-colesterol inferior a 115 mg/dl, iniciando tratamiento higiénico-dietético y posponiendo la posibilidad de tratamiento farmacológico.

En cambio, cuando el riesgo es elevado el objetivo de LDL-colesterol es <100 mg/dl iniciando tratamiento farmacológico si no se está en situación de control. Asimismo, en la clase de riesgo muy alto se establece el objetivo terapéutico de LDL-colesterol <70 mg/dl pudiendo iniciar tratamiento farmacológico inmediato si no se está en situación de control. Dado que este último objetivo puede ser difícil de alcanzar en determinadas situaciones de partida, se debe conseguir al menos una reducción del 50%, sin olvidar que el objetivo primario es 70 mg/dl.

Otra novedad importante de esta guía europea de prevención cardiovascular es la adopción del cálculo de la edad vascular con el SCORE en sujetos jóvenes. Es conocido, y así se recoge en ediciones previas, que los adultos jóvenes no alcanzan riesgo alto aun con alteraciones importantes simultáneas de varios factores de riesgo. Esto podría privarles de un tratamiento adecuado. Además de calcular el riesgo relativo en estos sujetos se debe calcular la edad vascular. Aunque la guía no presenta las tablas de edad vascular con el SCORE (fig. 5), sí recoge su referencia publicada en 2010³ y dedica un apartado de la guía al concepto de edad vascular o edad de riesgo.

El horizonte de 10 años a los que se calcula el riesgo absoluto es objeto de controversia por lo que se han buscado otros intervalos de tiempo, como el riesgo a 30 años o el riesgo de por vida o «*lifetime risk*». Se han publicado dos interesantes artículos donde exploran el riesgo de por vida^{4,5}, permitiendo identificar sujetos que aunque su riesgo a corto plazo sea bajo, su riesgo de por vida puede ser elevado. Un problema metodológico que hay que considerar en el cálculo del riesgo a largo plazo es la corrección que hay que aplicar debido a los riesgos competitivos de morir por causa no CV.

Enfermedades inflamatorias crónicas y riesgo vascular

Las enfermedades inflamatorias crónicas aumentan el riesgo CV y en los últimos años creció el interés en cuantificarlo, especialmente en las enfermedades infecciosas crónicas y las enfermedades inflamatorias crónicas del tejido conjuntivo. En el terreno de las infecciones crónicas, la infección por VIH supone un aumento del riesgo CV tanto por el proceso inflamatorio crónico subyacente como por los efectos secundarios de los tratamientos de alta efectividad antirretroviral. La cronicidad que se obtiene con los nuevos tratamientos antirretrovirales, especialmente desde la introducción de los fármacos antiproteasa, ha puesto de manifiesto que los problemas CV en los sujetos infectados por el VIH tienen un carácter especial y que necesitan de sistemas propios de cuantificación del riesgo. D'Agostino⁶ revisa estos aspectos y hace referencia al estudio DAD⁷ que demuestra el efecto de indinavir, lopinavir y abacavir en dicho riesgo.

Las enfermedades crónicas del tejido conjuntivo son el otro gran grupo de enfermedades en las que el importante componente inflamatorio subyacente modula el riesgo CV al alza de forma significativa. El lupus eritematoso sistémico es el prototipo de estas enfermedades inflamatorias crónicas, demostrándose que el nivel de actividad inflamatorio se relaciona con el riesgo CV determinado por las calcificaciones coronarias⁸.

Bibliografía

1. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. 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;32:1769–818.
3. 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;31:2351–8.
4. Wilkins JT, Ning H, Berry J, Zhao L, Dyer AR, Lloyd-Jones DM. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA*. 2012;308:1795–801.
5. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366:321–9.
6. D'Agostino RB Sr. Cardiovascular risk estimation in 2012: Lessons learned and applicability to the HIV population. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 3:S362–7.
7. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, de Wit S, et al.; DAD study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:491–501.
8. Romero-Díaz J, Vargas-Vóracková F, Kimura-Hayama E, Cortázar-Benítez LF, Gijón-Mitre R, Ciales S, et al. Systemic lupus erythematosus risk factors for coronary artery calcifications. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:110–9.